CNRS. A.O.
8993

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

Présentée

A L'UNIVERSITE PARIS VI

par

Annie DUREAULT

pour obtenir
le grade de Docteur ès-Sciences

Sujet de la Thèse: "Etude de l'action des organolithiens et des organomagnésiens sur des énamines polychlorées. Synthèse et réactivité d'ynamines fonctionnelles".

Soutenue le 22 JUIN 1973 . 1973 devant la Commission d'Examen

Mr. J. LEVISALLES	Président
Mlle. J. FICINI	Examinateurs
Mr. J.J. BASSELIER	
Mr. J.F. NORMANT	

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

Présentée

A L'UNIVERSITE PARIS VI

par

Annie DUREAULT

pour obtenir
le grade de Docteur ès-Sciences

Sujet de la Thèse: "Etude de l'action des organolithiens et des organomagnésiens sur des énamines polychlorées. Synthèse et réactivité d'ynamines fonctionnelles".

Soutenue le . 1973 devant la Commission d'Examen

Mr. J. LEVISALLES	Président
Mlle. J. FICINI	Examinateurs
Mr. J.J. BASSELIER	
Mr. J.F. NORMANT	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Cette thèse a été réalisée au Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse sous la direction de Mademoiselle Ficini, Professeur. Qu'il me soit permis de la remercier bien vivement de l'aide et des conseils qu'elle m'a toujours prodigués au long de ce travail et de sa rédaction.

Je prie Messieurs les Professeurs J. Levisalles, J.J. Basselier et J.F. Normant d'accepter mes plus respectueux remerciements pour avoir bien voulu juger ce travail.

Je tiens également à remercier de leur aide amicale tous mes camarades de laboratoire et plus particulièrement Messieurs C. Barbara, J. d'Angelo et A. Krief.

- TABLE DES MATIERES -

INTRODUCTION ..... p. 1

- Bibliographie ..... p. 5

CHAPITRE I : Réactions d'alcoylation, d'acylation, d'hydroxy-alcoylation des aminoacétylures de lithium ..... p. 10

- Partie expérimentale ..... p. 21

- Bibliographie ..... p. 42

CHAPITRE II : Action des organolithiens et des organomagnésiens sur les énamines polychlorées ..... p. 44

- Partie expérimentale ..... p. 60

- Bibliographie ..... p. 80

CHAPITRE III : Réactivité des ynamines ..... p. 82

- Partie expérimentale ..... p. 104

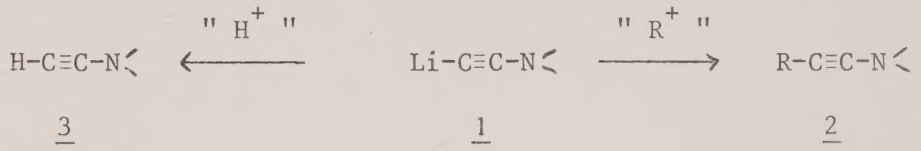
- Bibliographie ..... p. 128

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544710_0006

- INTRODUCTION -

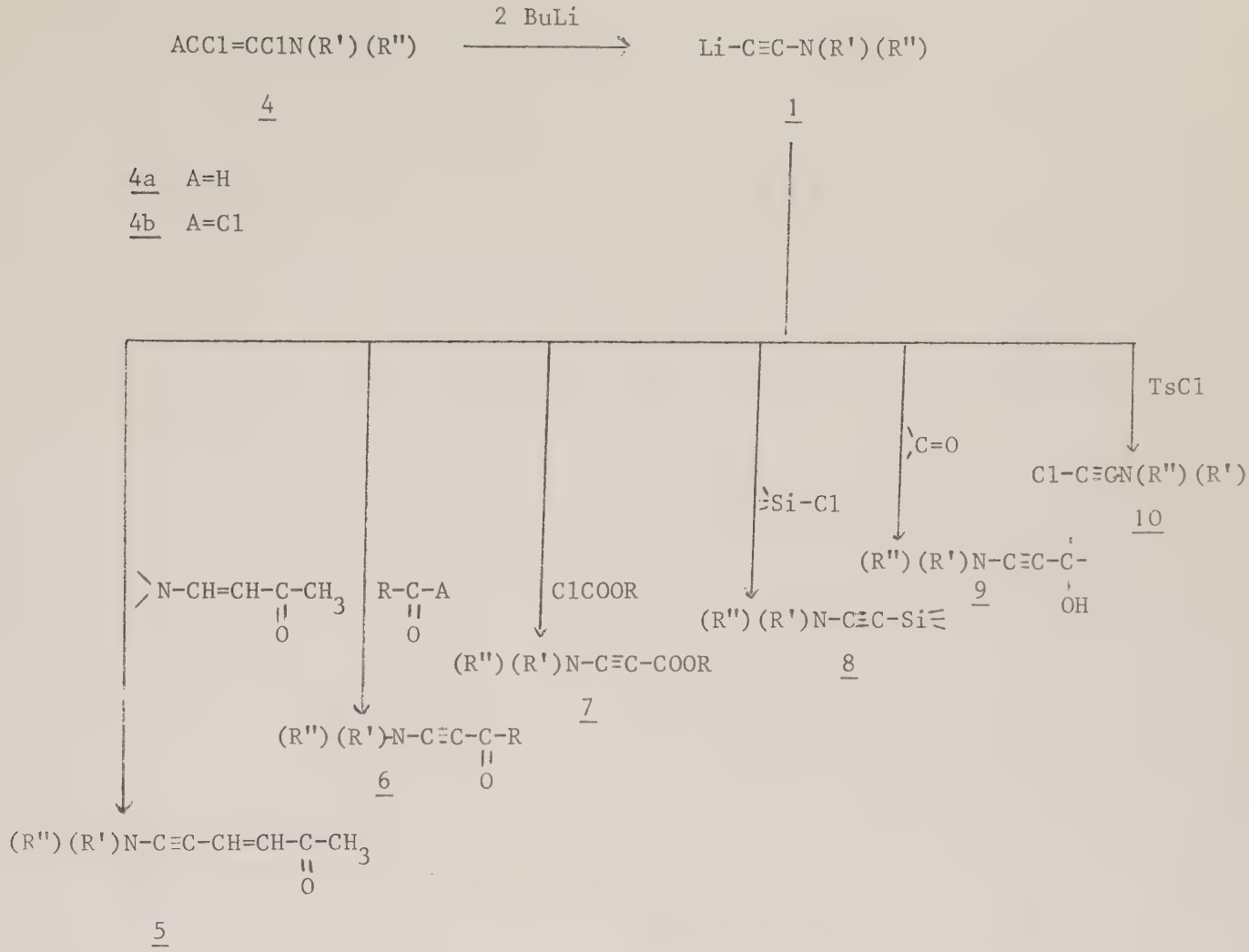
La voie générale d'accès aux ynamines 2 et 3 proposée au laboratoire (1) repose sur les réactions de protonation (1 → 3) et surtout d'alcoylation (1 → 2) des organolithiens fonctionnels 1 dans lesquels le motif amino-acétylénique est déjà présent:



3 1 2

La réaction de ces organométalliques avec les carbones électrophiles couvre un vaste domaine de la synthèse organométallique (substitution, hydroxyalcoylation, addition 1-4, acylation) et est susceptible d'applications nombreuses (2).

Nous montrons ici qu'elle nous a permis de préparer, en particulier, les ynamines diversement substituées des types 5, 6, 7, 8, 9 dans de bonnes conditions. La synthèse des ynamines de type 10 par la voie figurée dans le tableau ci-contre, a été également réalisée au laboratoire (3); nous décrirons pour notre part une autre synthèse de ces ynamines particulières.



L'étude de l'alcoylation des aminoacétylures de lithium, développée au premier chapitre rend bien compte de l'intérêt synthétique de ces dérivés, mais leur genèse pose également un certain nombre de questions liées au problème général de l'élimination par les organométalliques. Ils sont formés en effet par réaction de deux équivalents de butyllithium, à -10° C, sur les énamines polychlorées 4 aisément accessibles par la méthode de Speziale (4) et l'on pouvait s'interroger sur les processus impliqués dans cette réaction globale:

a) A=Cl $R' = R'' = C_2H_5$

b) A=Cl $R' = CH_3$, $R'' = C_6H_5$

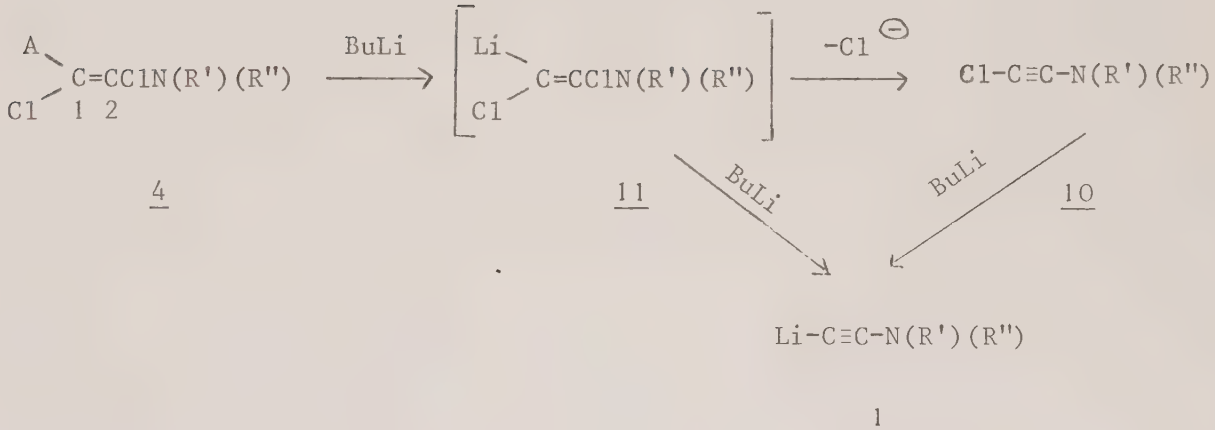
c) A=H $R' = R'' = C_6H_5$

L'attaque par une première mole de butyllithium soit d'un hydrogène, soit d'un chlore porté par le carbone 1 de l'énamine 4 était elle accompagnée de l'expulsion d'un ion chlorure selon un processus d'élimination, faisant intervenir ou non un organométallique, de courte durée de vie, tel que 11 ?(voir schéma I, page 3) Dans ce cas les chloroynamines 10 étaient formées intermédiairement et subissaient une réaction d'échange halogène métal avec une deuxième mole de butyllithium pour conduire aux aminoacétylures de lithium 1 (échange favorable puisqu'il conduit à un lithien acétylénique plus stable que le butyllithium, dérivé saturé).

Au contraire, l'aminoacétylure de lithium 1 était-il directement engendré par deshalogénation à partir de l'organométallique 11 comme c'est le cas en ce qui concerne, par exemple, les β chlorostyrènes étudiés récemment ? (5).

$$HCCl{=}CHC_6H_5 \xrightarrow[\text{lent}]{RLi} LiCCl{=}CHC_6H_5 \xrightarrow[\text{rapide}]{RLi} Li{-}C{\equiv}C{-}C_6H_5$$

SCHEMA I:



Dans le deuxième chapitre nous donnons les réponses à ces questions qui présentaient un intérêt à la fois théorique et synthétique. En effet, si les lithiens vinyliques 11 avaient une certaine durée de vie, on pouvait espérer les stabiliser et les utiliser en synthèse, en opérant à très basse température, selon la technique employée avec succès pour le

trichloroéthylène, par exemple (6).

Si les chloroynamines étaient des intermédiaires de cette réaction, il était possible que l'on puisse arrêter la réaction à ce stade,en utilisant un seul équivalent de butyllithium.

Nous terminons ce deuxième chapitre par une étude de la réaction des énamines polychlorées sur un autre type d'organométalliques: les organomagnésiens.

L'action des organomagnésiens sur les énamines polychlorées est en effet très différente de celle des organolithiens. La mobilité du chlore adjacent à l'atome d'azote que nous venons de souligner permet la substitution par les organomagnésiens de ce chlore vinylique en particulier à partir de la N,N diéthyl trichlorovinyl-amine 12. Les énamines obtenues sont quantitativement hydrolysées en gem dichlorométhyl cétones dont c'est une synthèse générale.

$$CCl_2{=}CClN(Et)_2 \xrightarrow{RMgX} CCl_2{=}CRN(Et)_2 \xrightarrow{H_3O^+} CHCl_2{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}R$$

12 13 14

Enfin, dans le troisième chapitre, nous avons étudié les possibilités synthétiques des ynamines silylées compte tenu de l'influence de la présence de l'atome de silicium dans la molécule.

L'addition 1-6 du N,N diéthylaminopropyne sur un diène activé élargit d'un nouvel exemple le champ des applications synthétiques des ynamines dans le domaine des cycloadditions.

BIBLIOGRAPHIE INTRODUCTION

1) a - J. Ficini, C. Barbara - Bull. Soc. Chim. (1964) p. 871.
   b - J. Ficini, C. Barbara - Bull. Soc. Chim. (1965) p. 2787.

2) J. Ficini, C. Barbara, A. Duréault - C.R. Acad. Sc. (1967) 265, p.1496

3) J. Ficini, A. Duréault, J. d'Angélo, C. Barbara - Bull. Soc. Chim. (à paraitre).

4) A.J. Speziale, L.R. Smith - J. Am. Chem. Soc. (1962) 84 p. 1868.

5) M. Schlosser, V. Ladenberger - Chem. Ber. (1967) 100, p. 3877.

6) G. Köbrich - Revue d'ensemble - Ang. Chem. (1972) 84, n° 12, p.557-596.

Notre travail est donc divisé en trois chapitres:

PREMIER CHAPITRE

I - Synthèse d'ynamines fonctionnelles; Acylation et alcoylation de l'aminoacétylure de lithium: $Li-C\equiv C-N(C_2H_5)_2$

A) Acylation par le chlorocarbonate d'éthyle: synthèse du N,N diéthylaminopropiolate d'éthyle: $H_5C_2O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-C\equiv C-N(C_2H_5)_2$ p. 10

B) Acylation par le diméthylformamide: synthèse de l'aldéhyde N,N diéthylaminopropiolique: $H-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-C\equiv C-N(C_2H_5)_2$ p. 10

C) Acylation par l'anhydride acétique: synthèse de la N,N diéthylaminoéthynyl méthyl cétone: $CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-C\equiv C-N(C_2H_5)_2$ p. 11

D) Alcoylation par le N,N diéthylamino-1 butène-1 one-3: synthèse du N,N diéthylamino-1 hexène-3 yne-1 one-5 :

$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH=CH-C\equiv C-N(C_2H_5)_2$ p. 12

II - Synthèse d'ynamines silylées par alcoylation de l'aminoacétylure de lithium: $Li-C\equiv C-N(R')(R'')$ 1 a) $R'=R''=C_2H_5$, b) $R'=CH_3$, $R''=C_6H_5$ c) $R'=R''=C_6H_5$). p. 13

III - Synthèse d'ynamines fonctionnelles par hydroxyalcoylation de l'amino acétylure de lithium: $Li-C\equiv C-N(R')(R'')$

A) Synthèse des aminoéthynyl carbinols: $\rangle\overset{\overset{OH}{|}}{C}-C\equiv C-N(R')(R'')$ p. 15

B) Réarrangement des carbinols p. 15

C) Hydrolyse des carbinols. p. 16

DEUXIEME CHAPITRE

I - Action des lithiens sur les énamines polychlorées 4

A) Introduction p. 44

B) Action du butyllithium sur le dichloro-1,2 N,N diphényl-amino-2 éthylène: $CHCl=CClN(C_6H_5)_2$

1° Stabilité du lithium vinylique α chloré $LiCCl=CClN(C_6H_5)_2$ p. 47

2° Mise en évidence de la chloroynamine $Cl-C\equiv C-N(C_6H_5)_2$

C) Action du butyllithium sur le trichloro-1,1,2 N phényl N méthyl amino-2 éthylène: $CCl_2=CClN(CH_3)(C_6H_5)$

1° Stabilité du lithien $LiCCl=CClN(CH_3)(C_6H_5)$ p. 51

2° Mise en évidence de la chloroynamine $Cl-C\equiv C-N(CH_3)(C_6H_5)$ p. 52

II - Action des réactifs de Grignard sur les énamines polychlorées 4: Synthèse de gem dichlorométhyl cétones.

A) Introduction p. 53

B) Action des organomagnésiens sur les polychloroénamines $ACCl=CClN(R')(R")$: synthèse des énamines $ACCl=CRN(R')(R")$ p. 53

C) Hydrolyse des énamines $CCl_2=CRN(C_2H_5)_2$: synthèse de gem dichlorométhyl cétones. p. 56

TROISIEME CHAPITRE

I - Réactivité des silylynamines: $Si(Me)_3-C\equiv C-N(R')(R")$

A) Introduction p. 83

B) Rupture de la liaison carbone-silicium des ynamines silylées p. 86

C) Réaction d'addition de réactifs électrophiles sur la triple liaison des ynamines silylées p. 87

1° Protonation des ynamines silylées. p. 87

- Hydrolyse
- Condensation avec l'α angélicalactone.

2° Acylation de la N,N diéthylsilylynamine par le

chlorocarbonate d'éthyle p. 90

3°) Réactions de cycloadditions des ynamines silylées p.91

- Condensation avec le benzaldéhyde
- Condensation avec la méthyl vinyl cétone.

II - Action du N,N diéthylaminopropyne sur le sorbate de méthyle.

A) Introduction p. 93

B) Synthèse du carbéthoxy-1 N,N diéthylamino-2 diméthyl-3,4 cyclohexadiène-2,5 80 et du N,N diéthylamino-5 méthyl-6 octatriènoate 2,4,6 de méthyle 81. p. 96

C) Etude des dérivés 80 et 81 p. 97

1° Hexadiène 80: Réactivité, détermination de structure

- Hydrolyse de 80
- Aromatisation de 80

2° Ester 81: Hydrogénation, détermination de structure.

- CHAPITRE I -

Réactions d'alcoylation, d'acylation et d'hydroxyalcoylation des amino-acétylures de lithium: (R")(R')N-C≡C-Li

I - Synthèse d'ynamines fonctionnelles; acylation et alcoylation de de l'aminoacétylure de lithium: $Li-C\equiv C-N(C_2H_5)_2$

A) Acylation par le chlorocarbonate d'étyle: synthèse du N,N diéthylamino propiolate d'étyle 16: $H_5C_2O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C\equiv C-N(C_2H_5)_2$

La condensation du diéthylaminoacétylure de lithium 1a ($R'=R''=C_2H_5$) avec le chlorocarbonate d'éthyle 15 conduit au N,N diéthylamino propiolate d'éthyle.

$$\underset{1a}{Li-C\equiv C-N(C_2H_5)_2} + \underset{15}{ClCOOC_2H_5} \longrightarrow \underset{16}{H_5C_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C\equiv C-N(C_2H_5)_2} + Li^+ + Cl^-$$

Ce dérivé présente une certaine stabilité alors que son homologue oxygéné est très instable et n'a pu être isolé pur (1).

Cette ynamine est un éthynylogue d'uréthane et présente un haut degré de conjugaison.

Pendant le cours de ce travail K. Hafner et M. Neuenschwander ont préparé ces dérivés par bromation suivie d'élimination (2) des énaminoesters. M.E. Kuehne et P.J. Sheeran ont utilisé l'ynaminoester 16 en synthèse (3). Ils l'ont préparé indépendemment de nous par la méthode que nous décrivons ici. Nos rendements sont comparables (50%).

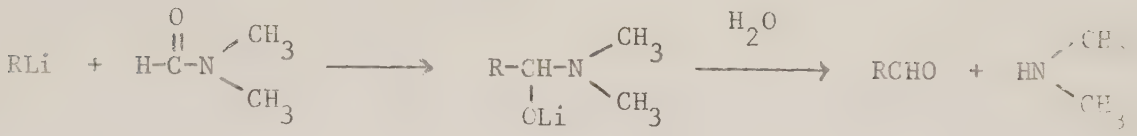
B) Acylation par le diméthylformamide: synthèse de l'aldéhyde N,N diéthylaminopropiolique 17: $H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C\equiv C-N(C_2H_5)_2$

L'addition à froid d'un organomagnésien sur les formamides N,N disubstitués conduit aux aldéhydes possédant un carbone de plus que le réactif de Grignard utilisé.

Cette réaction est très générale et s'applique aux magnésiens aliphatiques saturés, aryliques, éthyléniques et acétyléniques (4).

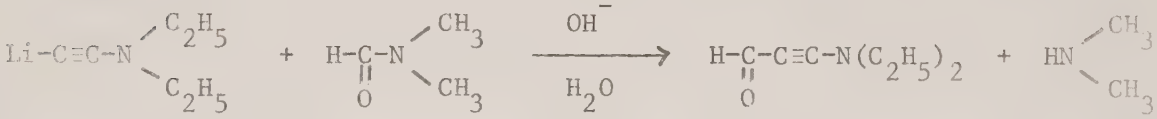
E.A. Braude et E.A. Evans ont fait la synthèse d'aldéhydes éthyléniques en utilisant des vinyllithiens et le diméthylformamide; leur

réaction est limitée par des produits de condensation (duplication de l'aldéhyde en milieu basique).



Le complexe d'addition stable à froid n'est détruit qu'à l'hydrolyse conduisant à l'aldéhyde.

Nous avons utilisé cette réaction à la synthèse de l'aldéhyde N,N diéthylaminopropiolique en faisant réagir le diméthylformamide sur le lithien aminoacétylénique 1a.



1a 17

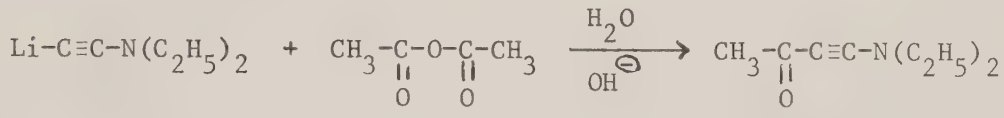
Le composé obtenu est extrêmement instable et noircit en quelques secondes à l'air.

Le dérivé a été identifié par ses caractéristiques physiques. Les constantes physiques sont en accord avec les résultats obtenus par Hafner et Neuenschwander qui ont synthétisé, indépendemment de nous, le dérivé $H-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-C\equiv C-N(CH_3)_2$ par une voie différente (2).

C) Acylation par l'anhydride acétique: synthèse de la N,N diéthylaminoéthynyl méthyl cétone 18: $CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-C\equiv C-N(C_2H_5)_2$

L'action de l'aminoacétylure de lithium 1a sur le N méthyl N phényl acétamide (moins réactif qu'un formamide) ne conduit à l'ynamino cétone 18 qu'avec un rendement d'environ 5 % (évaluation par chromatographie en phase gazeuse).

Par action du lithien 1a sur l'anhydride acétique, plus réactif, l'ynamino cétone 18 s'obtient avec un rendement de 25 %. Sa formation s'accompagne de polymérisation. L'ynamino cétone est un liquide jaune qui noircit rapidement à température ambiante, on peut la conserver au réfrigérateur.



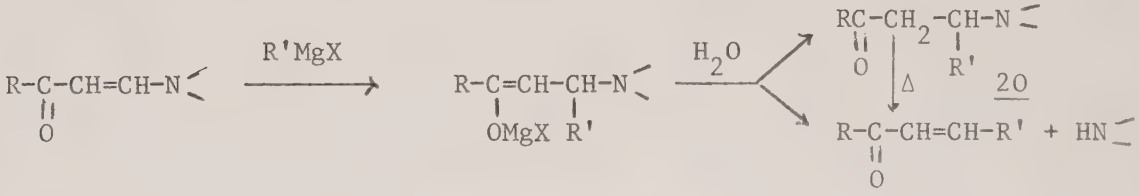
1a 18

D) Alcoylation par le N,N diéthylamino-1 butène-1 one-3:

Synthèse du N,N diéthylamino-1 hexène-3 yne-1 one-5 21:

$CH_3-C(=O)-CH=CH-C\equiv C-N(C_2H_5)_2$.

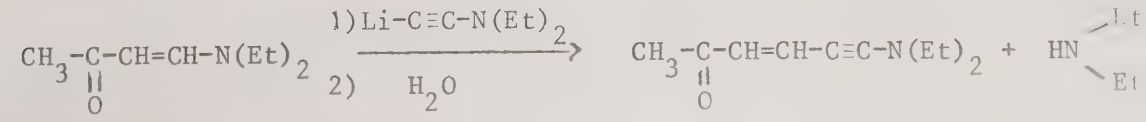
Benary (5) a montré le premier que l'action des réactifs organomagnésiens sur les énaminocétones donne naissance à des cétones α β éthyléniques.



C. Jutz, puis T. Cuvigny et H. Normant ont fait la synthèse avec de bons rendements d'un grand nombre de cétones insaturées (6), quelques lithiens aussi ont été utilisés. Ces auteurs ont montré en outre que dans tous les cas il s'agissait d'une addition-1,4 de l'organomagnésien sur l'énaminocétone.

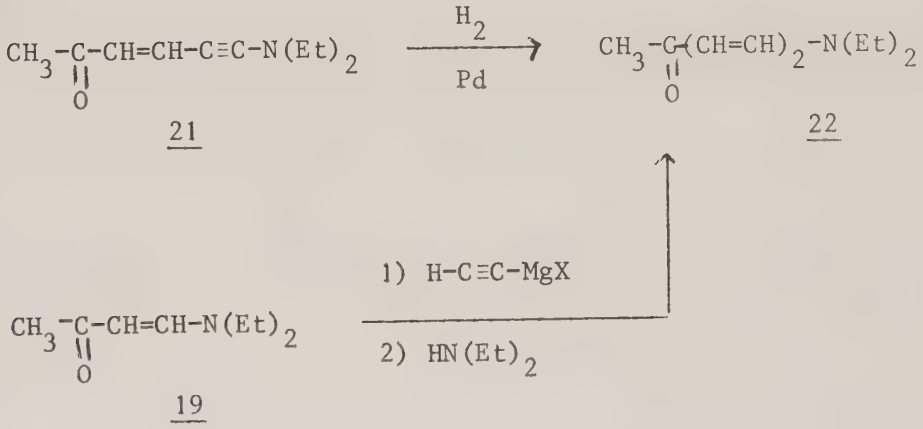
D'après les travaux de A. Pasteur, H. Rivière, B. Tchoubar (6c) la cétone éthylénique résulte de la décomposition de la β aminocétone 20 et de l'évolution directe de l'énol intermédiaire.

L'action de diéthylaminoacétylure de lithium 1a sur le diéthylamino-1 butène-1 one-3 19 nous a conduit au diéthylamino-1 hexène-3 yne-1 one-5 21.



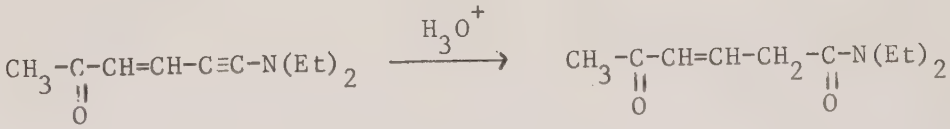
19 21

Les caractéristiques physiques de ce corps (infra-rouge, résonance magnétique nucléaire) sont compatibles avec la structure proposée. De plus, la semi hydrogénation de 21 en présence de palladium sur charbon nous conduit au N,N diéthylamino hexadiène-1,3 one-5 22 qui a été identifié à un échantillon anthentique, préparé par une voie univoque (19 → 22) (7)



21 22 19

Par hydrolyse acide de l'èneynaminocétone 21 avec une solution diluée d'acide chlorhydrique, nous avons isolé le N,N diéthyl hexène-3 oxo-5 amide 23.



21 23

Le dérivé 21 est un liquide jaune qui noircit rapidement au frigidaire. Il est très sensible à la chaleur et se décompose par distillation. Cette instabilité rend sa purification difficile et abaisse considérablement le rendement en produit pur (Rdt 7 %).

II - Synthèse d'ynamines silylées par alcoylation de l'aminoacétylure de lithium: Li-C≡C-N(R')(R")

Les organométalliques acétyléniques 1 peu réactifs vis à vis des halogénures d'alcoyle se condensent néanmoins avec ces derniers en présence

d'hexaméthyl phosphotriamide ce qui permet la synthèse d'ynamines à radicaux alcoyle variés.

$$\underset{\underline{1}}{Li\text{-}C{\equiv}C\text{-}N(R')(R'')} \xrightarrow[HMPT]{RX} \underset{\underline{2}}{R\text{-}C{\equiv}C\text{-}N(R')(R'')} + Li^{\oplus}X^{\ominus}$$

Avec les halogénures tertiaires c'est, comme il était prévisible, la réaction d'élimination qui a lieu, et l'on forme par protonation des lithiens 1 les ynamines vraies 3.

$$\underset{\underline{1}}{Li\text{-}C{\equiv}C\text{-}N(R')(R'')} \xrightarrow[HMPT]{tBuCl} \underset{\underline{3}}{H\text{-}C{\equiv}C\text{-}N(R')(R'')} + CH_2{=}C\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix} + Li^{\oplus}Cl^{\ominus}$$

Connaissant la réactivité des dérivés siliciés vis à vis des bases, on s'attendait à ce que les lithiens 1 se condensent facilement avec le triméthylchlorosilane. En effet, la réaction de substitution se fait quantitativement dans l'éther, sans HMPT, à la température ordinaire et conduit aux ynamines silylées avec des rendements de 65 à 80 % selon la nature des radicaux substitués à l'azote (8).

$$\underset{\underline{1}}{Li\text{-}C{\equiv}C\text{-}N(R')(R'')} \xrightarrow[\text{éther}]{Si(Me)_3Cl} \underset{\underline{24}}{Si(Me)_3\text{-}C{\equiv}C\text{-}N(R')(R'')} + Li^{+}\ Cl^{-}$$

$R' = R'' = C_2H_5$	24a	65 %
$R' = CH_3$, $R'' = \phi$	24b	80 %
$R' = R'' = \phi$	24c	70 %

Ces dérivés ont été identifiés par leurs caractéristiques physiques (RMN, infra-rouge, masse). L'étude de leur réactivité chimique est exposée dans le troisième chapitre de ce travail.

III - Synthèse d'ynamines fonctionnelles par hydroxyalcoylation de l'aminoacétylure de lithium: $Li-C\equiv C-N(R')(R'')$.

A) Synthèse des aminoéthynyl carbinols 27: $\rangle C(OH)-C\equiv C-N(R')(R'')$

La réaction des aminoacétylures de lithium 1 sur le carbonyle de diverses cétones nous permet d'atteindre une série d'aminoéthynyl carbinols 27, composés jusqu'alors inconnus. (9).

$$\underset{1}{Li-C\equiv C-N(R')(R'')} \xrightarrow{-C(=O)-} \underset{26}{\rangle C(OLi)-C\equiv C-N(R')(R'')} \xrightarrow{H_2O} \underset{27}{-C(OH)-C\equiv C-N(R')(R'')}$$

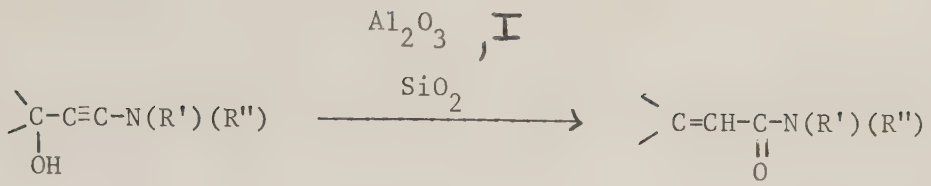
Ces alcools sont des éthynylogues de carbinolamines, dérivés particulièrement instables. Les aminoéthynyl carbinols sont plus réactifs que leurs analogues oxygénés, ici éthynylogues d'hémiacétals (10), l'effet mésomère donneur de l'atome d'azote directement fixé sur la triple liaison favorise un réarrangement en amide éthylénique isomère 28.

$$\underset{27}{\rangle C(OH)-C\equiv C-N(R')(R'')} \longrightarrow \underset{28}{\rangle C=C-C(=O)-N(R')(R'')}$$

Nous avons pu obtenir les aminoéthynyl carbinols dans lesquels l'atome d'azote porte les radicaux $R'=CH_3$, $R''=\phi$: 27b et $R'=R''=\phi$: 27c. Ces dérivés sont assez stables et se conservent plusieurs mois au frigidaire. Néanmoins, leur aptitude à se transposer est supérieure à celle des alcoxyéthynyl carbinols correspondants (10).

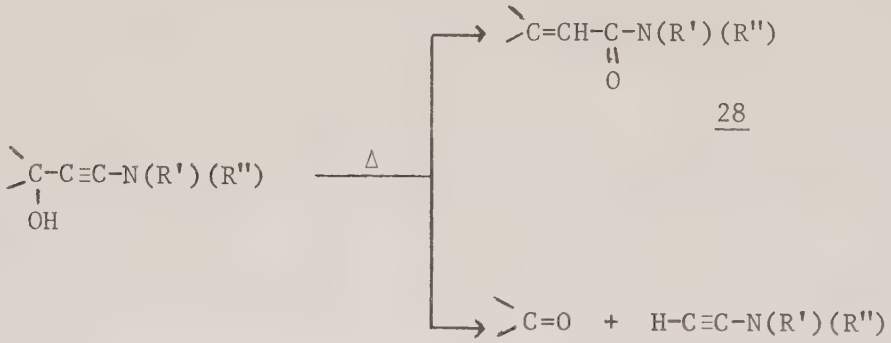
B) Réarrangement des carbinols 27 en amide 28 .

Un simple passage sur une colonne d'alumine Merck, d'activité I, conduit aux amides éthyléniques homologues 28. Le réarrangement en amide éthylénique est aussi observé par passage sur colonne de silice.



27 28

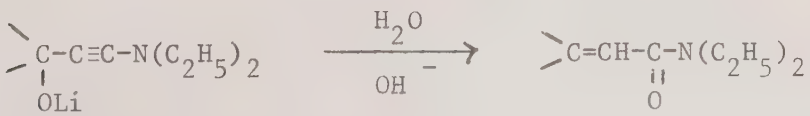
Cette transposition se produit aussi thermiquement. Quand le carbinol est chauffé (en cours de distillation), il se transforme partiellement en amide éthylénique 28. On observe en même temps, sous l'action de la chaleur, une réaction inverse qui conduit à la cétone de départ et à l'ynamine vraie 3 dérivée de l'acétylure métallique utilisé.



C) Hydrolyse des carbinols 28.

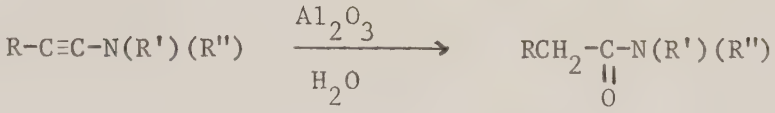
a) Hydrolyse en milieu basique.

La triple liaison acétylénique des carbinols 27b et 27c où R' et R" = ϕ ne s'hydrate pas dans l'eau en milieu faiblement basique, puisqu'on les obtient par hydrolyse de l'alcoolate 26. Par contre, quand R'=R"=C_2H_5, c'est à dire lorsque l'ynamine est plus nucléophile, nous n'avons pas isolé les carbinols 27a mais seulement les amides 28a correspondants. Ces amides proviennent soit d'une hydratation de la liaison acétylénique suivie de déshydratation, soit d'un réarrangement du carbinol 27a.

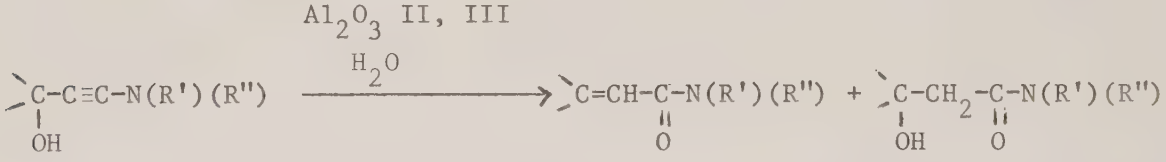


26 28a

Par passage sur colonne d'alumine, l'hydratation des ynamines en amide saturé correspondant est d'observation courante au laboratoire.



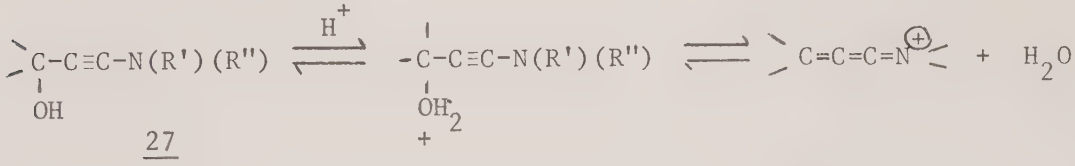
Effectivement quand les carbinols 27b et 27c sont chromatographiés sur colonne d'alumine Merck, d'activité II, III, nous isolons deux produits 1'amide alcool 29, produit d'hydrolyse basique du carbinol et 1'amide 28. L'amide éthylénique peut être le produit de déshydratation partielle de 1'amide 29 mais peut provenir aussi du réarrangement de 1'alcool 27, les réactions d'hydrolyse et de transposition étant alors concurrentes.



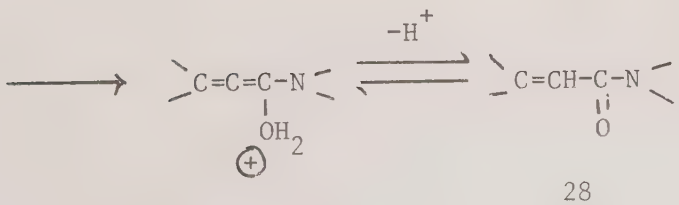
27 28 29

b) Hydrolyse en milieu acide.

L'hydrolyse des carbinols 27 par 1'eau acidulée conduit également à 1'amide éthylénique. Nous n'avons jamais isolé dans ce cas 1'amide alcool 29, ce qui permet de penser que 1'hydrolyse acide se déroule selon le schéma suivant:



27



28

Nous avons isolé avec des rendements variant de 45 à 65 % des aminoéthynyl carbinols de type 27b et 27c.

Le rendement de la réaction dépend de la réactivité du carbonyle dans les intervalles de température où nous travaillons. Une température basse a l'avantage de diminuer en particulier les risques d'aldolisation de la cétone et de polymérisation de l'aminoacétylure de lithium.

Nous n'avons jamais observé l'énolisation de la cétone de départ par l'acétylure lithié 1 dans les conditions indiquées dans la partie expérimentale.

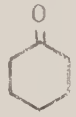
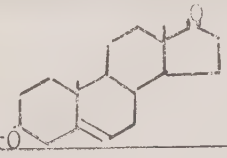
Nous avons fait la synthèse des aminoéthynyl carbinols 27 par condensation des cétones avec les lithiens acétyléniques 1 préparés in situ à partir des énamines 4. Notons cependant que les aminoacétylures de magnésium se condensent aussi avec les cétones pour former les alcools 27. Nous préparons l'aminoacétylure de magnésium à partir de l'ynamine vraie 3 par métallation à l'aide d'un magnésien saturé.

$$\underset{\underline{3}}{H\text{-}C{\equiv}C\text{-}N(R')(R'')} + C_2H_5MgBr \longrightarrow \underset{\underline{30}}{BrMgC{\equiv}C\text{-}N(R')(R'')} + C_2H_6\uparrow$$

$$\underset{\underline{30}}{(R')(R'')N\text{-}C{\equiv}C\text{-}MgBr} \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ -\overset{O}{\overset{\|}{C}}-} \underset{\underline{27}}{\overset{}{\underset{}{>}}C(OH)\text{-}C{\equiv}C\text{-}N(R')(R'')}$$

Nos résultats sont consignés dans le tableau n°I.

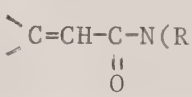
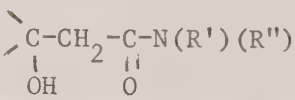
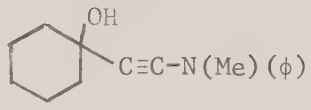
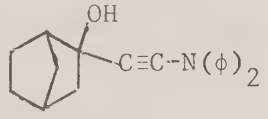
TABLEAU N° 1

Aminoacétylure de lithium 1	Cétone 25	Carbinol 27 $-\overset{OH}{\overset{\downarrow}{C}}-C\equiv C-N(R')(R'')$ Rdt	Amide 28 $\diagdown C=CH-\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}-N(R')(R'')$ Rdt
$Li-C\equiv C-N(Et)_2$	$CH_3-\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}-CH_3$		** 45 %
$Li-C\equiv C-N(\phi)(Me)$		46 %	
$Li-C\equiv C-N(\phi)_2$		60 %	
"		55 %	
"	$C_6H_5-\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}-C_6H_5$	65 %	
"			* 20 %

* Amide obtenue par hydrolyse acide du milieu réactionnel.

** Amide obtenue par hydrolyse alcaline du milieu réactionnel.

Isomérisation sur colonne d'alumine

Carbinol 27	Amide 28 	Amide alcool 29 
* 	20 %	65 %
** 	80 %	

** Isomérisation sur alumine d'activité I.

* Isomérisation sur alumine d'activité II, III.

- PARTIE EXPERIMENTALE - CHAPITRE I -

Les spectres de résonance magnétique ont été déterminés sur un appareil Varian T 60, 60 MHZ, les déplacements chimiques sont donnés en ppm, le tétraméthylsilane étant pris comme référence interne.

Les spectres infra-rouge ont été réalisés sur un appareil Perkin Elmer 257 IR et les spectres ultra-violet sur un Perkin Elmer 137 UV.

Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil Hitachi Perkin Elmer RMU-GE.

Toutes les réactions d'alcoylation ont été conduites dans un tricol équipé d'un réfrigérant ascendant, d'une ampoule à brome et d'un thermomètre. On travaille avec agitation mécanique et sous courant d'azote sec.

I - Action de l'aminoacétylure de lithium 1a sur le chlorocarbonate d'éthyle. Synthèse du N,N diéthylaminopropiolate d'éthyle 16.

On introduit 0,07 M (7,6 g) de chlorocarbonate d'éthyle dilué dans 20 ml d'éther à -20° C, dans une solution d'acétylure de lithium 1a (normalité voisine de 1) préparée in situ par la méthode mise au point au laboratoire (11) à partir de 14 g de N,N diéthyl trichlorovinylamine 12 (0,07 M). Le mélange est agité une heure à température ambiante, la solution éthérée est séparée des sels minéraux par décantation.

Après distillation, on obtient 5,8 g d'ynamine ester 45

$E_{0,1}$ 73° C Rdt 50 %.

Analyse: $C_9H_{15}O_2N$

Calc. %:	C	63,96	H	8,95	N	8,29
Tr.	:	64,08		9,18		8,41

Caractéristiques Physiques 16.

- Spectre infra-rouge (CCl_4)

$\nu_{C\equiv C}$ 2185 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ 1690 cm^{-1}

- Spectre ultra-violet (CH_2Cl_2)

λ_{max} 260 nm ε = 11 400

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)

$CH_3-CH_2-OC(=O)-C\equiv C-N(C_2H_5)_2$ (a)

δ_{Ha} 1,25 ppm (m) 9H

3,13 ppm (q) 4H

4,1 ppm (q) 2H

II - Action du diéthylaminoacétylure de lithium 1a sur le diméthyl formamide

synthèse de l'aldéhyde N,N diéthylaminopropiolique 17: $H-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-C\equiv C-N(Et)_2$

Le lithien acétylénique 1a est préparé à partir de 20 g (0,1 M) d'énamine trichlorée 12 en solution normale. On ajoute 0,1 M (7,3 g) de diméthylformamide en solution dans 30 ml d'éther sec à -20° C. Le mélange est ensuite agité deux heures à 18° C.

L'hydrolyse est faite à 0° C par une solution aqueuse d'ammoniaque et chlorure d'ammonium.

Par distillation on obtient 4 g d'un liquide incolore, mais qui noircit en quelques instants à l'air.

$E_{0,08}$ 75° C Rdt brut = 30 %.

Analyse: $C_7H_{11}ON$

Calc % :	C	67,26		H	8,87	N	11,21
Tr.	:	67,88			9,80		10,45

Caractéristiques physiques 17.

- spectre infra-rouge (CCl_4)

$\nu_{C\equiv C}$ 2165 cm^{-1} / 2145 cm^{-1} très intense

$\nu_{C=O}$ 1640 cm^{-1}

- spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)

$H-\underset{\underset{a\ O}{\|}}{C}-C\equiv C-N(C_2H_5)_2$

1,27 ppm (t)

3,18 ppm (q)

δ_{Ha} 8,96 ppm (s)

III - Action du diéthylaminoacétylure de lithium 1a sur l'anhydride acétique: synthèse de la N,N diéthylaminoéthynyl méthyl cétone 18

$CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-C\equiv C-N(C_2H_5)_2$

Le lithien 1a formé à partir de 10 g d'énamine 12 (0,05 M) en solution 0,5 N est condensé à -70° C avec 5 g d'anhydride acétique (0,05 M) en solution dans 10 ml d'éther. On agite une heure à cette température puis on laisse réchauffer le mélange jusqu'à température ordinaire. Il y a formation de polymères. On hydrolyse à -40° C par 50 ml d'ammoniaque 20 %.

Par distillation on recueille 1,8 g d'ynaminocétone 18 pure

$E_{0,1}$ 57° C Rdt 25 %

Il y a un résidu polymérisé: 2 g

Analyse: $C_8H_{13}NO$

Calc %:	C	69,02		H	9,41	N	10,07
Tr. :		69,43			9,52		10,08

Caractéristiques physiques 18

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C=O}$ 1640 cm^{-1} intense

$\nu_{C\equiv C}$ 2160 cm^{-1} intense

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)

$CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-C\equiv C-N(CH_2-CH_3)_2$

b O c a

δ_{Ha}	1,3	ppm	(t)	6H
δ_{Hb}	2,05	ppm	(s)	3H
δ_{Hc}	3,1	ppm	(q)	4H

IV - Action du diéthylaminoacétylure de lithium 1a sur le diéthylamino-1 butène-1 one-3 19: synthèse du N,N diéthylamino-1 hexène-3 yne-1 one-5 21: $CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH=CH-C\equiv C-N(C_2H_5)_2$

On introduit 0,046 M (6,6 g) d'énaminocétone 19 préparée selon (6a) en solution dans 30 ml d'éther dans une solution éthérée normale de 0,1 M de lithien 1a refroidi à -10° C. Le mélange est agité deux heures à température ordinaire puis chauffé une demi heure au reflux de l'éther. L'hydrolyse est conduite à -20° C par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium ammoniaque. Elle s'accompagne de l'apparition d'une couleur rouge intense.

Après extraction du mélange réactionnel à l'éther, on chasse les solvants à l'évaporateur rotatif. Le spectre de RMN du produit brut indique que l'énaminocétone 19 a été complètement consommée.

Par distillation, on recueille:

- 3,3 g de N,N diéthylacétamide E_{12} 72° C (dû à l'hydrolyse de 1a en excès).
- 6,8 g coeur $E_{0,1}$ 70-100° C
- 3,5 g polymères.

Après trois rectifications, on isole 0,5 g de diéthylamino-1 hexène-3 yne-1 one-5 21 pur.

$E_{0,05}$ 82-83° C Rdt 7%.

Analyse: $C_{10}H_{15}NO$ $CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH=CH-C\equiv C-N\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}$

Calc. % :	C	72,6	.	H	9,15	N 8,48
Tr. :		72,22			9,32	8,68

Caractéristiques physiques 21:

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C=C}$ 1580 cm^{-1} / 1630 cm^{-1} intense

$\nu_{C=O}$ 1660 cm^{-1}

$\nu_{C\equiv C}$ 2190 cm^{-1} très intense

- Spectre ultra-violet (CH_2Cl_2)

λ_{max} = 356 nm ε = 24 500

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)

$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH=CH-C\equiv C-N(CH_2-CH_3)_2$
a b c e d

δ_{Hd}	1,22 ppm	(t)	6H	
δ_{Ha}	2,05 ppm	(s)	3H	
δ_{He}	3,05 ppm	(q)	4H	
δ_{Hb}	5,9 ppm	(d)	1H	J_{bc} 15 cps
δ_{Hc}	6,65 ppm	(d)	1H	

D'après la constante de couplage les deux hydrogènes vinyliques doivent être trans comme sur l'énaminocétone 19.

- Spectre de masse: M/e 165

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4) : 19

$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH=CH-N(C_2H_5)_2$
a b c

δ_{Ha}	1,9 ppm		
δ_{Hb}	4,93 ppm	J_{bc}	15 cps
δ_{Hc}	7,28 ppm		

Hydrolyse de 21 en N,N diéthyl hexène-3 oxo-5 amide 23.

On additionne 1 g d'aminocétone 21 à 20 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 2 %. La réaction est exothermique. Le mélange est agité une demi heure à température ordinaire. On extrait au chloroforme. Après évaporation des solvants, on obtient 1 g d'une huile orange qui est distillée: $E_{0,03}$ 75° C. Les caractéristiques physiques du dérivé obtenu sont en accord avec la structure de l'amide 23.

Analyse: $C_{10}H_{17}O_2N$

Calc. % : C	65,50	H 9,35	N 7,64
Tr. :	65,54	9,57	7,70

Caractéristiques physiques 23:

- Spectre infra-rouge (CCl_4)

$\nu_{\overset{\overset{O}{\|}}{C-N}}$ 1650 cm^{-1} massif large, très intense

$\nu_{\overset{\overset{O}{\|}}{C-C=C}}$ 1680 cm^{-1} faible

- Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCL_3$)

$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH=CH-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-N(CH_2-CH_3)_2$ (a, b)

1,2 ppm (m) 6H

2,25 ppm (s) 3H

3 à 3,5 ppm (massif) 6H

δ_{Ha} 6,1 ppm (d) 1H

δ_{Hb} 6,8 à 7,4 ppm (m) 1H

Semi hydrogénation de 21 en diéthylamino-1 hexadiène-1,3 one-5 22

1 g d'aminocétone 21 en solution dans 10 ml d'hexane est hydrogéné à froid avec 50 mg de palladium sur charbon (5 %) comme catalyseur. L'absorption d'une molécule d'hydrogène nous conduit, après évaporation des solvants à une huile orange: $E_{0,1}$ 98° C

Le dérivé a été identifié par comparaison avec le dièmaminocétone authentique.

Analyse: $C_{10}H_{17}NO$

Calc. % :	C	71,8	H	10,24	N 8,24
Tr. :		70,9		9,80	8,48

Caractéristiques physiques

- Spectre infra-rouge (CCl_4)

massif large 1600 cm^{-1}

pic faible 1665 cm^{-1}

Synthèse d'un échantillon authentique de 22.

L'hexène-3 yne-1 one-5 est préparé selon (6a) par action de l'aminocétone 19 (14 g = 0,01 M dans 30 ml de THF) sur le monomagnésien de l'acétylène, préparé selon (7a) à partir de 0,2 M de bromure d'éthylmagnésium. L'hexène-3 yne-1 one-5 distille à température ambiante sous un vide de 0,5 mm et est recueilli dans un piège à -60° C (5 g).

On condense 3 g de cétone acétylénique rectifiée (E_{12} 50° C) avec 2,3 g de diéthylamine dans 10 ml d'éther. Par distillation, on obtient 2 g de diéthylaminohexadiène-1,3 one-5 ($E_{0,1}$ 100° C). Cette aminocétone a été comparée avec le dérivé 22: même temps de rétention sur colonne SE 30 20 % (5'1/4", four 220° C, injecteur 270°C). Identité des spectres IR.

V - Action des aminoacétylures de lithium 1 sur le chlorure de triméthylsilyle: synthèse des ynamines silylées 24.

Synthèse du N,N diéthylamino triméthylsilyl acétylène 24a.

Le lithien 1a est préparé à partir de 20 g de trichlorovinylamine 27 (0,1 M) dans 20 ml d'éther et de 0,25 M de butyllithium (solution éthérée 2 N). Le chlorure de triméthylsilyle 14 g (0,125 M) en solution dans 10 ml d'éther, est additionné au lithien acétylénique à température ambiante. La température du milieu réactionnel croit de 20 à 32 °C. Le mélange est agité deux heures à 20° C, puis on hydrolyse à 0° C à l'ammoniaque. Après extraction et évaporation des solvants, on isole par distillation 11,5 g d'une huile incolore

E_{13} 63° C Rdt 65 %.

Analyse: $C_9H_{19}NSi$ M = 169

Calc. % :	C	63,8	H	11,31	N	8,28
Tr. :		64,0		11,38		8,40

Caractéristiques physiques 24a:

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C\equiv C-Si}$ 2150 cm^{-1}

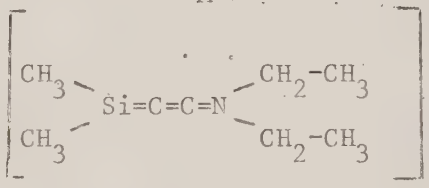
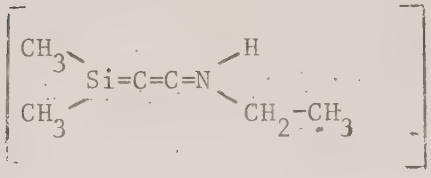
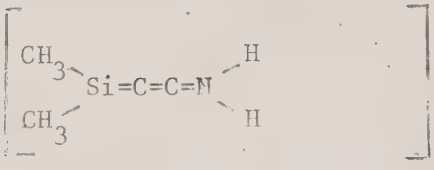
- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4) TMS externe

$(CH_3)_3-Si-C\equiv C-N(CH_2-CH_3)_2$ ------ δ_{Ha} 0,05 ppm (s) 9H

a c b δ_{Hb} 1,2 ppm (t) 6H

δ_{Hc} 2,85 ppm (q) 4H

- Spectre de masse (70 ev)

m/e	%	ref
169	33	M^+
154	100	
126	17	
98	20	

Synthèse du N phényl N méthylamino triméthylsilyl acétylène 24b.

Le lithien acétylénique 1b est préparé à partir de 0,1 M de trichloro-1,1,2 N phényl N méthyl. vinylamine (23,5 g). Au cours de la condensation du chlorure de triméthylsilyle, 12 g (0,11 M), la température du mélange s'élève jusqu'à 28° C. Le mélange est agité deux heures à 25° C puis hydrolysé à l'ammoniaque à 0° C. On isole par distillation 16,3 g d'une huile incolore

$E_{0,1}$ 65° C Rdt 82 %

Analyse: $C_{12}H_{17}NSi$ M = 203

	C	H	N
Calc. % :	70,9	8,43	6,98
Tr. :	70,85	8,73	7,03

Caractéristiques physiques

- Spectre infra-rouge (CCl_4)

$\nu_{C\equiv C-Si}$ 2160 cm^{-1} (dédoublé)

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)

$(CH_3)_3Si-C\equiv C-N(\phi)(CH_3)$ (a, b)

δ_{Ha}	0,2 ppm	(s)	9H
δ_{Hb}	3,2 ppm	(s)	3H
ϕ	6,7-7,3 ppm		5H

Synthèse du N,N diphénylamino triméthylsilyl acétylène 24c.

Le lithien 1c est préparé à partir de 0,1 M de dichloro-1,2 N,N diphénylamino vinylamine 35 (26,4 g). La condensation du chlorure de triméthylsilyle est exothermique et porte le mélange à 28° C. Après deux heures à 20° C le mélange est hydrolysé à l'ammoniaque. On isole par distillation une huile jaune pâle 18,5 g

$E_{0,06}$ 112° C Rdt 70 %.

Analyse: $C_{17}H_{19}NSi$ M = 265

Calc. % : C	76,9	H 7,22	N 5,42
Tr. :	76,75	7,50	5,49

Caractéristiques physiques 24c.

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C\equiv C-Si}$ 2160 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)

$(CH_3)_3Si-C\equiv C-N(C_6H_5)_2$ (a)

δ_{Ha}	0,2 ppm	(s)	9H
ϕcentré	7,2 ppm		5H

VI - Action des aminoacétylures de lithium 1 sur les cétones: synthèse des aminoéthynylcarbinols 27.

En général, la cétone dissoute dans l'éther est introduite entre 0 et -10° C dans une solution d'aminoacétylure de lithium normale (excès 20 %). Le mélange réactionnel est ensuite agité une heure à température ordinaire.

L'évolution de la réaction peut être suivie par infra-rouge par la disparition du pic intense attribué à la triple liaison du dérivé lithien (2050 cm^{-1}) assez soluble dans l'éther, et l'apparition du pic également intense, donné par les ynamines substituées (2220 cm^{-1}). L'hydrolyse à l'eau saturée de chlorure de sodium vers -20° C permet d'isoler les aminoéthynyl carbinols 27b et 27c.

Quand R'=R"=C_2H_5, on obtient l'amide éthylénique 28a.

Action du diéthylaminoacétylure de lithium 1a sur l'acétone.

La condensation de 0,07 M d'acétone (4,3 g) sur 0,08 M d'aminoacétylure de lithium 1a à -15° C donne, après hydrolyse à la même température et distillation: 5 g de méthyl-3 butène-2 N,N diéthylamide:

$(CH_3)_2-C=CH-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-N(C_2H_5)_2$

$E_{0,07}$ 89° C n_D^{25} 1,4649 Rdt 45 %.

Analyse: $C_9H_{17}ON$

Calc. % :	C	69,6	H	10,97
Tr. :		69,99		11,36

Caractéristiques physiques

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C=O}$ bande large de 1600 à 1650 cm^{-1}, intense

$\nu_{C=C}$

Préparation des N-phényl N-méthylaminoéthynylcarbinols 27b.

1°) Préparation du N-méthyl N-phényl aminoéthynylcyclohexanol:

Condensation de la cyclohexanone et du lithien 1b.

0,022 M (2,2 g) de cyclohexanone dans 25 ml d'éther sont condensés vers -10° C sur 0,03 M de lithien acétylénique 1b en solution normale. Le mélange est agité une heure à température ambiante, hydrolysé à -20° C.

Après évaporation des solvants, on recueille une masse cristallisée souillée de polymères.

Après trois recristallisations dans l'hexane pur, on extrait 2,3 g de cristaux de carbinol.

F 82° C Rdt 46 %.

Analyse: $C_{15}H_{19}ON$

Calc. % :	C	78,56	H	8,35	N	6,11
Tr. :		79,08		8,58		6,21

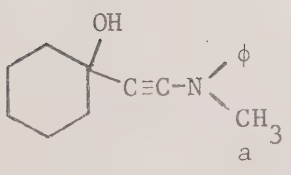
Caractéristiques physiques:

- Spectre infra-rouge (CCl_4)

ν_{OH} 3610 cm^{-1} pic faible

$\nu_{C\equiv C-C(OH)}$ 2225 cm^{-1} pic très intense

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



massif 1,4 à 2 ppm 11H

δ_{Ha} 3,2 ppm (s) 3H

massif centré à 7 ppm 5H

Condensation de l'aminoacétylure de magnésium 30b et de la cyclohexanone.

Le magnésien 30b est préparé à partir de 2,9 g de N-méthyl N-phényl ynamine 3b (0,022 M) en solution dans 10 ml de THF. L'ynamine 3b est additionnée goutte à goutte à température ambiante dans une solution de bromure d'éthylmagnésium (préparé à partir de 0,6 g de magnésium et 20 ml de THF). On observe le dégagement gazeux théorique (530 ml). La condensation de la cyclohexanone (2 g) est conduite à 0° C, le mélange est ensuite porté une heure à reflux. Hydrolyse à l'ammoniaque à 0° C.

On isole après deux recristallisations dans l'hexane, 1,52 g d'aminoéthynylcyclohexanol 27b.

F 80° C Rdt 30 %.

Le carbinol recristallisé encore deux fois, fond à 82° C. Le point de fusion du mélange avec un échantillon préparé à partir du lithien 1b ne présente pas de dépression. Identité des spectres infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire.

2°) Action du N-méthyl N-phényl aminoacétylure de lithium 1b sur l'acétone.

L'acétone en excès 0,08 M (4,9 g) dans 15 ml d'éther est condensée à 0,06 M d'aminoacétylure de lithium. Après hydrolyse et évaporation des solvants, on distille l'huile obtenue.

A coté des produits de décomposition, l'acétone et l'ynamine 3b, on isole 3 g d'un mélange d'aminoéthynyl diméthylcarbinol 27b et de butène-2 méthyl-3 amide 28b.

Le mélange d'isomères distille entre 98 et 105° C sous 0,05 mm (Rdt 20 %).

Analyse: $C_{12}H_{15}NO$ $(CH_3)_2C(OH)-C\equiv C-N(C_6H_5)(CH_3)$ + $(CH_3)_2-C=CH-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-\underset{\underset{CH_3}{|}}{N}(C_6H_5)$

Calc. %:	C	76,19	H	7,93
Tr. :		76,06		7,59

Caractéristiques physiques

- Spectre infra-rouge (CCl_4)

$\nu_{C=O}$ 1650 cm^{-1}

$\nu_{C\equiv C-C}$ 2225 cm^{-1}

Préparation des N,N diphénylaminoéthynylcarbinols 27c .

1°) Préparation du N,N diphénylaminoéthynyl-1 fenchyl-1 carbinol

La fenchone 0,024 M (3,7 g) dans 30 ml d'éther est additionnée au lithien acétylénique 0,03 M à -5° C.

On laisse réagir deux heures à température ordinaire. Hydrolyse vers -20° C.

Après évaporation des solvants à température ordinaire sous vide de 0,1 mm on obtient une masse cristallisée souillée de polymères.

Après deux recristallisations dans l'hexane, on extrait 2,9 g de cristaux jaunes F 80° C (Rdt brut 60 %). Les cristaux sont repurifiés par deux passages sur cellite pure anhydre et deux recristallisations dans l'hexane. On obtient des cristaux incolores fondant à 85,5° C.

Analyse: $C_{24}H_{27}NO$

Calc.% :	C	83,43	H	7,88	N 4,06
Tr. :		83,60		7,99	4,19

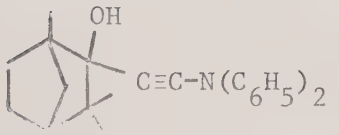
Caractéristiques physiques:

- Spectre infra-rouge (CCl_4)

$\nu_{C\equiv C-C}$ 2235 cm^{-1} intense

ν_{O-H} 3620 cm^{-1} faible

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



massif de 1 à 1,7 ppm (dont 1 pic déplacé par dilution)	17H
massif centré à 7,2 ppm	10H

2°) Préparation du N,N diphénylaminoéthynyl bicyclo (2.2.1) heptyl carbinol.

0,016 M de norcamphre (2 g) en solution dans 15 ml d'éther sont condensés sur 0,03 M de lithien 1c à 18° C.

Le mélange est agité une demi heure à température ordinaire et l'hydrolyse est faite dans les conditions habituelles.

Après évaporation des solvants à 40° C sous une pression de 0,1 mm, on obtient une huile claire qui cristallise dans l'hexane.

Après deux recristallisations dans une solution hexane-tétrachlorure de carbone (95 %, 5 %), on isole 2,65 g de cristaux blancs.

F 85° C, Rdt 55 %.

Analyse: $C_{21}H_{21}NO$

Calc. % :	C	83,13	H	6,98	N 4,62
Tr	:	83,38		7,21	4,74

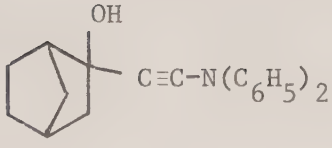
Caractéristiques physiques:

- Spectre infra-rouge (CCl_4)

$\nu_{C\equiv C-C(OH)}$ 2235 cm^{-1}

ν_{OH} 3615 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



massif de 1 à 2,5 ppm dont
1 pic déplacé par dilution 11H

massif centré à 7,2 ppm 10 H

3°) Préparation du N,N diphénylaminoéthynyl diphénylcarbinol

On additionne 0,023 M (4,16 g) de benzophénone dans 25 ml d'éther à -10° C à une solution normale de 0,023 M de lithien 1c. Le mélange est abandonné la nuit à température ambiante. Après hydrolyse, les solvants sont évaporés sous vide. En traitant l'huile par un mélange de cyclohexane et tétrachlorure de carbone, il y a précipitation de cristaux jaunes.

F (CCl_4) 97° C Rdt 65 %.

Analyse: $C_{27}H_{21}NO$

Calc. % :	C	86,36	H	5,64	N 3,74
Tr.	:	86,11		5,82	3,80

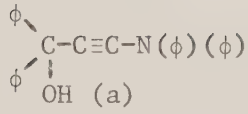
Caractéristiques physiques

- Spectre infra-rouge (CCl_4)

$\nu_{C\equiv C-C}$ 2237 cm^{-1}

ν_{O-H} 3607 cm^{-1} très faible

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 2,5 ppm (mobile par dilution) 1H

massif à 7,17 ppm 16H

massif à 7,5 ppm 4H

(a)

Isomérisation et hydratation des aminoéthynylcarbinols 27 sur colonne d'alumine.

1°) Isomérisation de l'aminoéthynyl bicyclo (2.2.1.) heptylcarbinol 27c en bicyclo (2.2.1.) heptylidène N,N diphénylacétamide 28c

0,2 g d'alcool 27c sont chromatographiés sur 6 g d'alumine Merck standard (activité I, ayant séjourné 24 heures dans l'étuve à 110° C), le temps de passage est de 1 h 30, avec l'éther comme éluant. On recueille 0,19 g de cristaux bruts, (Rdt brut 90 %). Après recristallisation dans le tétrachlorure de carbone, on isole des cristaux blancs d'amide éthylénique 28c. F 118° C

Analyse: $C_{21}H_{21}NO$

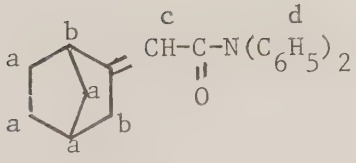
Calc. % : C	83,13	H 6,98	N 4,62
Tr. :	82,81	6,90	4,82

Caractéristiques physiques

-Spectre infra-rouge (CCl_4)

$\nu_{C=O}$ 1650 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha}	1 à 2,3 ppm	(m)	7H
δ_{Hb}	2,6 ppm	(m)	3H
δ_{Hc}	5,4 ppm 5,6 ppm	(s) (s)	1H
	Les 2 isomères géométriques sont en proportions égales.		
δ_{Hd}	7,2 ppm	(m)	10H

2°) Isomérisation et hydratation du N-méthyl N-phényl amino-éthynylcyclohexanol 27b.

1,35 g de carbinol 27b sont chromatographiés sur 40 g d'alumine standard Merck, d'activité II, III. Par élution lente (mélange hexane-benzène (1-1), benzène pur, éther), on sépare deux amides. Temps d'élution 10 heures.

- 250 mg d'un amide liquide, le N-méthyl N-phényl cyclohexylidène acétamide 28b (rendement d'isomérisation 20 %) (1 pic en CPV).
- 900 mg d'un amide cristallisé F (CCl_4) 92° C, le N-méthyl N-phényl cyclohexanol-1 acétamide 29b (rendement d'hydratation 65 %) (1 pic en CPV).
  L'amide 29b est identifié par son spectre de résonance magnétique nucléaire et son spectre de masse.

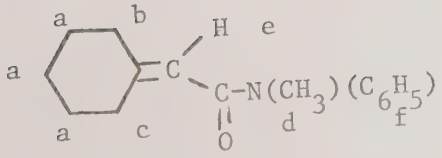
Caractéristiques physiques

- Amide éthylénique 28b

- Spectre infra-rouge ($CHCl_3$)

$\nu_{C=O}$ 1640 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha}	1,6 ppm	(m)	6H
δ_{Hb}	2 ppm	(m)	2H
δ_{Hc}	2,75 ppm	(m)	2H
δ_{Hd}	3,1 ppm	(s)	3H
δ_{He}	5,3 ppm	(s)	1H
δ_{Hf}	7,1 ppm	(m)	5H

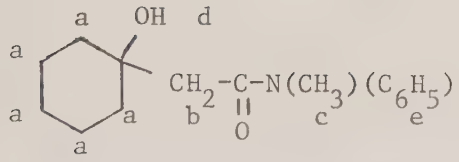
- Amide alcool 29b F 92° C

- Spectre infra-rouge ($CHCl_3$)

ν_{OH} 3300-3500 cm^{-1} intense

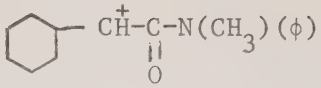
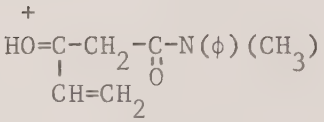
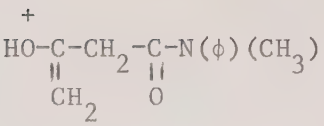
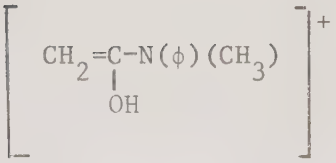
$\nu_{C=O}$ 1640 cm^{-1}

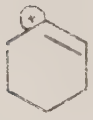
- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha}	1 à 1,8	ppm	(m)	10H
δ_{Hb}	2	ppm	(s)	2H
δ_{Hc}	3,2	ppm	(s)	3H
δ_{Hd}	4,7	ppm	(s)	1H déplacé par dilution
δ_{He}	7,4	ppm	(m)	5H

- Spectre de masse (70 ev)

m/e	%	ref
247	7 %	M^+
229	13 %	
204	10 %	
191	8 %	
149	8 %	

m/e	%	ref
134	10 %	$(\phi)(CH_3)-N-C\equiv O^+$
107	100 %	$CH_3-\overset{+.\ \phi}{N}\underset{H}{}$
106	23 %	$CH_2=NH\phi$ (+)
81	11 %	

Hydrolyse acide du pyrannyloxy-3 β hydroxy-17 β N,N diphénylamino éthynyl-17α Δ^5 androstène 27c.

1°) Pyrannylation de la déhydroépiandrostérone selon (12)

0,158 M (13,2 g) de dihydropyranne, 0,0313 M (9 g) de déhydroépiandrostérone en solution dans 290 ml d'éther, additionnés de 3 gouttes d'HCl concentré sont agités pendant 10 jours à température ambiante. Après évaporation du dihydropyranne en excès, on isole 8 g de stéroïde pyrannylé.

F 174-6° C Rdt 70 %.

2°) Condensation du stéroïde pyrannylé 25 avec le diphénylaminoacétylure de lithium 1c.

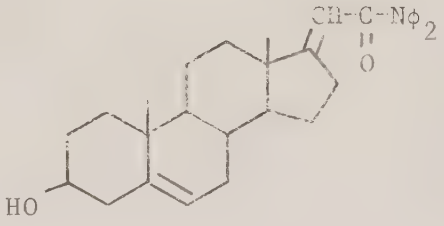
On condense 0,015 M (4,6 g) de cétone en solution dans 60 ml de benzène, à température ordinaire sur 0,03 M de lithien acétylénique 1c. Le mélange est agité deux heures à température ordinaire, hydrolysé à 0° C. Après extraction et évaporation des solvants, pas de cristallisation. On obtient une huile très polymérisée a qui contient de la cétone de départ ($\nu_{C=O}$ 1740 cm^{-1}) et le pyrannoxy-3 β hydroxy-17 β N,N diphénylamino-éthynyl-17 α Δ^5 androstène ($\nu_{C\equiv C-C}$ 2225 cm^{-1}).

OH

3°) Hydrolyse acide du carbinol stéroïde 27c, synthèse du N,N diphénylacétamilidène-17 hydroxy-3 β Δ^5 androstène 28c.

L'huile a diluée dans l'éther est traitée par 15 ml d'HCl à 10 %. Echauffement de 18 à 47° C. Après une heure d'agitation, on extrait la phase organique au chloroforme, les solvants sont évaporés: mélange b. On recueille après chromatographie sur colonne d'alumine et 2 recristallisations dans l'alcool éthylique 1,2 g de N,N diphénylacétamilidène-17 hydroxy-3 β Δ^5 androstène F 246° C Rdt 20 %.

Analyse: $C_{33}H_{39}O_2N$



Calc. % :	C	82,29	H	8,16	N	2,91
Tr. :		81,78		8,30		3,20

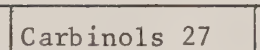
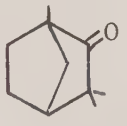
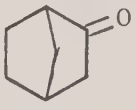
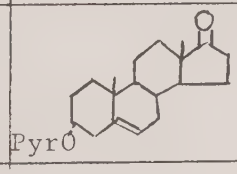
Caractéristiques physiques

- Spectre infra-rouge (nujol)

$\nu_{C=O}$ 1655 cm^{-1}

ν_{OH} vers 3400 cm^{-1}

- TABLEAU N° 2 -

Amino-acétylure de lithium 1	Cétone 25	Carbinols 27  OH F	Amide 28 E ou F	Rendements
$Li-C\equiv C-N(Et)_2$	$CH_3-C(=O)-CH_3$		* E_7 89 n_D^{25} 1,4649	45 %
$Li-C\equiv C-N(\Phi)(Me)$		82° C (hexane)		46 %
$Li-C\equiv C-N(\Phi)_2$		85° C (hexane)		60 %
"		87°C (hexane - CCl_4)		55 %
"	$C_6H_5-C(=O)-C_6H_5$	97° C (hexane - CCl_4)		65 %
"	 PyrO		** F 246° C	25 %

* Amide obtenue après hydrolyse basique du mélange réactionnel

** Amide obtenue après hydrolyse acide.

BIBLIOGRAPHIE CHAPITRE I

1) J.F. Arens,Volgter - Rec. Travaux Chim. Pays-Bas (1956) 75, 1460.

2) a)K. Hafner, M. Neuenschwander - Angew. Chem. (1968) 11, 443
b)H.S. Hais, K. Hafner, M. Neuenschwander - Helv. Chim. Acta (1969) 52, 2641.

3) M.E. Kuehne, P.J. Sheeran - J. Org. chem. (1968) 33, 4406.

4) a)L. Bouveault - Bull.Soc. Chim (1904) 31, 1306
b)J. Ficini, H. Normant - Bull. Soc. Chim. (1964) 1294.
c)E.R.H. Jones, Skattebol, Whiting - J. Chem. Soc. (1958) 1054
d)E.A. Braude, E.A. Evans - J. Chem. Soc. (1955) 3334.

5) Benary - Ber Dtsch. Chem. Ges. (1931) 64, 2543.

6) a)T. Cuvigny, H. Normant - Bull. Soc. Chim. (1960) 515.
b)C. Jutz - Ber. Dtsch. Chem. Ges (1958) 91, 1867.
c)A. Pasteur, H. Rivière, B. Tchoubar - Bull. Soc. Chim. (1965) 2328.

7) a)E.R.H. Jones et Coll.- J. Chem. Soc. (1956) 4765
b)K. Bowden, E.A. Braude, E.R.H. Jones, Weedon - J. Chem. Soc. (1946) 4045

8) J. Ficini, A. Duréault - C.R. Acad. Sc. Paris (1971) 273, 289.

9) réf n° 2 bibliographie introduction.

10) a)J.F. Arens - Revue d'ensemble - Advances in Organic Chemistry- Interscience publishers, Inc N.Y. (1960) vol II, 157 et 159.
b)J.C. Postma, J.F. Arens - Rec. travaux Chim. des Pays Bas (1956) 75 1377.

11) Réf n° 1 bibliographie introduction

12) Arnold, Maxton, Murray, Pederson - J. Am. Chem. Soc. (1952) 74, 1239

- CHAPITRE II -

Action des organolithiens et des organomagnésiens sur des énamines polychlorées.

I - Action des lithiens sur les énamines polychlorées.

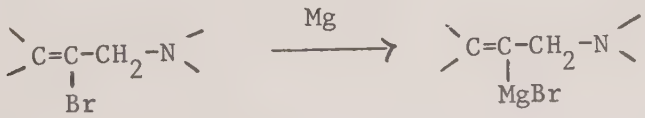
A) Introduction

Les organométalliques vinyliques de type 31 et 32, porteurs en β d'un groupement fonctionnel A ne sont en général pas stables à température ordinaire, car la formation de l'organométallique entre en compétition avec une réaction d'élimination β de l'anion A^- sauf dans le cas où, comme dans 32, A^- est un atome d'azote.

31

32

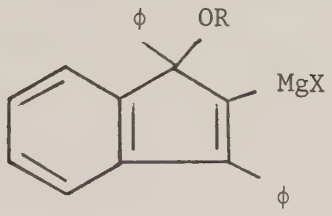
En effet, les organomagnésiens 33 peuvent être préparés dans le THF avec d'excellents rendements (1). La formation du Grignard est encore prépondérante (70 %) quand on prend la situation la plus favorable à l'élimination, en choisissant le radical N,N diphénylamino comme groupe partant.



33

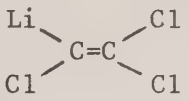
Par contre, si A est un groupe éthoxy seul le magnésien 34 où la β élimination est très défavorisée par la structure de la molécule a

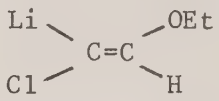
été jusqu'ici isolé avec un bon rendement à température ordinaire (2).



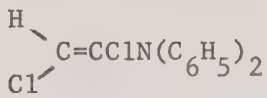
34

Mais on sait engendrer des organolithiens à basse température par échange hydrogène métal ou halogène métal. Cette réaction connue depuis les travaux de Gilman et Wittig (3) a été mise à profit sur le trichloroéthylène par exemple (4), ou sur l'éthoxy-2 chloro-1 éthylène trans (5) avec d'excellents rendements.

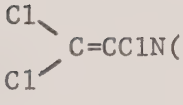




Rappelons que les aminoacétylures de lithium 1: $Li-C\equiv C-N(R')(R'')$ dont nous avons montré l'intérêt synthétique au premier chapitre, se forment par action de deux équivalents de butyllithium sur les polychloroénamines 4.

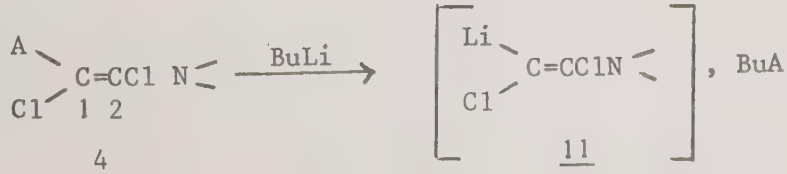
A]  $\xrightarrow{2\ BuLi}$ $Li-C\equiv C-N(C_6H_5)_2$

35 1c

B]  $\xrightarrow{2\ BuLi}$ $Li-C\equiv C-N(CH_3)(C_6H_5)$

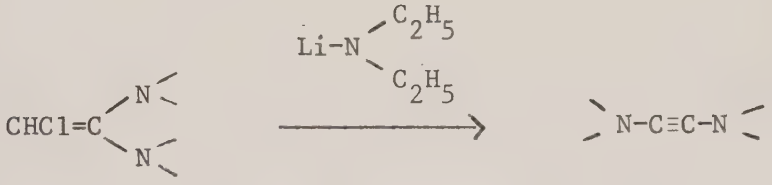
36 1b

Mais comment cette réaction se déroule-t-elle? La première étape de la réaction doit correspondre, soit à un échange hydrogène-métal (cas A) soit à un échange chlore-métal (cas B) et conduire au lithien vinylique de type 11.

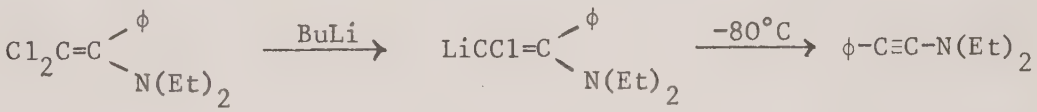


4 11

Cependant, la structure des lithiens 11 laisse prévoir, quelque soit l'isomère envisagé, une moins grande stabilité que celle du lithien dérivé du trichloréthylène. La présence de l'atome d'azote nucléophile doit , en effet, assister le départ du chlore en position β de ces organo-métalliques (particulièrement sur l'isomère cis: élimination anti); mais il peut aussi assister le départ du chlore en α (α élimination). En effet, Viehe et ses collaborateurs ont montré que l'action d'un amidure de lithium à chaud sur les β chloroaminals de cétène conduit aux ynediamines (6) par α élimination et transposition d'un atome d'azote. Il se produit le même type de transposition qu'au cours du réarrangement de Fritsch-Buttenberg-Wiechell. (4,7)



Nous avons nous mêmes observé la formation du N,N diéthylamino-phényl acétylène par décomposition au-dessus de -80° C dans une réaction d'α élimination assistée, d'un lithien vinylique α chloré et β azoté (il peut y avoir dans ce cas migration soit du groupement phényl, soit du groupe dialcoylamino) (8)



On pouvait donc légitimement se demander si l'attaque par une première mole de butyllithium, soit d'un hydrogène, soit d'un chlore, porté par le carbone 1 de l'énamine 4 était accompagnée ou non de l'élimination d'un ion chlorure ; c'est à dire s'il était possible de s'arrêter ou non au lithien 11?

Pour être dans le cas le plus favorable, notre étude s'est tout d'abord portée sur le dichloro-1,2 diphénylamino-2 éthylène 35: $HCCl{=}CClN\phi_2$ (mélange cis + trans) plutôt que sur la trichloro-1,1,2 énamine 36: $Cl_2C{=}CClN(Me)(\phi)$.

En effet, il est connu que la réaction de métallation est plus facile que l'échange chlore métal (4), le choix de l'énamine 35 devait

donc nous permettre de travailler à la température la plus basse possible et donc de freiner au maximum l'élimination.

B) Action du butyllithium sur le dichloro-1,2 N,N diphényl-amino-2 éthylène 35. $HCCl=CClN\phi_2$

1°) Stabilité de $LiCCl=CClN\phi_2$.

Nous avons traité à basse température l'énamine 35 (mélange cis-trans 50-50) préparée selon Speziale (9) par un équivalent de butyllithium, dans des conditions expérimentales variées, carbonaté le mélange réactionnel à basse température, puis analysé la composition du mélange ainsi obtenu. Nos essais sont consignés dans le tableau n° 3. La réaction évolue, selon les conditions opératoires (température, temps de réaction) vers différents produits parmi lesquels on ne trouve pas l'acide 37 correspondant au lithien 11c.

$$\underset{\text{11c}}{LiCCl=CClN\phi_2} \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ CO_2} \underset{\text{37}}{COOH-CCl=CClN\phi_2}$$

Dans tous les cas, on récupère une certaine quantité d'énamine de départ (mélange des isomères cis/trans) mais la réaction d'élimination a néanmoins lieu, puisqu'on caractérise, à côté d'une quantité importante de polymères, 2 à 10 % de la mono N,N diphénylamide de l'acide malonique 38 qui provient de la carbonatation de l'aminoacétylure de lithium 1c.

Il est intéressant de noter que la carbonatation du lithien de l'éthoxy acétylène conduit à un acide éthylénique instable qui n'est pas isolé et se décompose. Dans le cas des ynamines, l'hydratation rapide de la triple liaison carbone carbone accompagne la formation de l'acide à partir de son sel de lithium et permet de le mettre en évidence.

Si le temps de réaction est assez long (essais b,c,d) apparaît la ène-yne dichlorodiamine 39 qui est le produit majoritaire de la réaction des organomagnésiens sur 35 (10).

- TABLEAU N° 3 -

Réaction de BuLi sur les énamines cis et trans 35: $HCCl=CClN(C_6H_5)_2$

	Molarité BuLi / Enamine 35	Conditions de la Réaction			Réactifs	Produits formés: Rdt %			
		Durée d' addition de BuLi *	Durée Totale **	Température du milieu réaction.		Amide 38	Dimère 39	Enamine 35	Ynamine 3a ***
a	2/1		1 h	-10° C	H_2O				70 Litt(12)
b	2/1	7'	2 h	-95°-85°	1) CO_2 2) H_3O^+	20	15	10	
c	1/1	7'	1 h 30	-95°-85°	1) CO_2 2) H_3O^+	5-10	10	25	
d	1/1	7'	5 h 30	-100° -95°	1) CO_2 2) H_3O^+	2	20	30	
e	1 1	7'	15'	-95°-90°	1) CO_2 2) H_3O^+	5-10	0	50	
f	1/1			-30°	H_2O		0	22	15

* Pour 0,01 M de $CHCl=CClN\phi_2$

** Avant introduction de CO_2

*** Le complément à 100 est constitué par des polymères

Il n'est donc pas possible d'éviter, même avec un seul équivalent de butyllithium et à basse température, la réaction d'élimination (avec deux équivalents de butyllithium et à -100° C, elle est complète et l'on obtient le lithien 1 avec 70 % de rendement).

Nous n'avons pu détecter le lithien 11c. En effet, même lorsque la condensation est conduite à -100° C et qu'elle est immédiatement suivie de carbonatation (essai e) nous n'isolons pas d'acide 37. La condensation avec les dérivés carbonylés est également négative. En effet,si la condensation avec le butyllithium est suivie de réaction avec un dérivé carbonylé très réactif comme l'acétaldéhyde, à basse température, on doit former, à partir du lithien 11c, après hydrolyse acide, le diphénylamide de l'acide α chlorocrotonique.

$$\underset{\underline{11c}}{LiCCl{=}CClN\phi_2} \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ CH_3CHO} \underset{\underline{40}}{CHCH_3{=}CClC(=O)N\phi_2} + LiCl$$

Or, l'amide crotonique chloré 40 que nous avons synthétisé independamment n'a pu être identifié dans les produits de la réaction.

2°) Mise en évidence de la chloroynamine 10c: $Cl\text{-}C{\equiv}C\text{-}N\phi_2$

Si le lithien vinylique 11c ne peut être détecté, même à basse température, l'attaque d'ùn équivalent de butyllithium sur 35 permet par contre de constater que la chloroynamine 10c se forme au cours de l'étape d'élimination. En effet, lorsque l'addition d'un seul équivalent de butyllithium est conduite vers -30° C, la première étape d'élimination qui engendre la chloroynamine 10c a lieu, tandis que la deuxième étape d'échange chlore-métal n'intervient que faiblement.

$$\underset{\underline{35}}{HCCl{=}CClN\phi_2} \xrightarrow[-30°\ C]{BuLi} \underset{\underline{10c}}{Cl\text{-}C{\equiv}C\text{-}N\phi_2}$$

Cette halogénoynamine doit être responsable des polymères qui se développent dans la réaction. En effet, ce dérivé est extrêmement instable, ce qui rend compte des échecs rencontrés lors des différents essais de synthèse (11). La chloroynamine ne peut être distillée, mais il est possible de la conserver en solution à une température inférieure à 0° C et de la caractériser en particulier par son spectre infra-rouge et son produit d'hydrolyse acide en amide α chlorée.

$$Cl\text{-}C{\equiv}C\text{-}N\phi_2 \xrightarrow{H_3O^+} CH_2Cl\text{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}\text{-}N\phi_2$$

10c 41

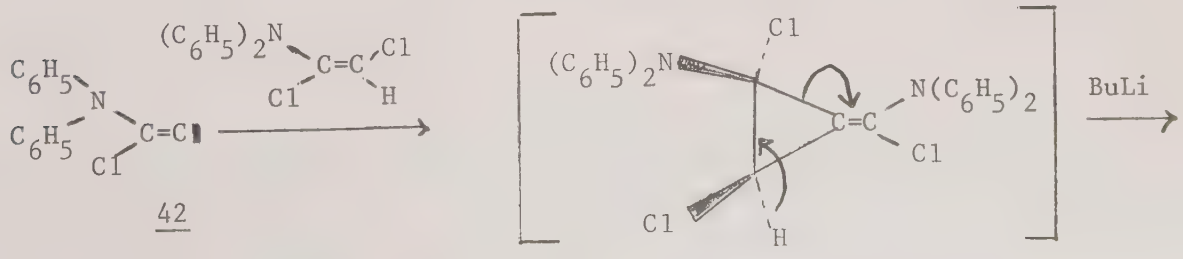
Dans ce cas, le rendement obtenu en amide 41 (50 %) est supérieur au rendement en chloroynamine, puisqu'une faible proportion d'amide 41 provient de l'hydrolyse de l'énamine de départ qui n'a pas réagi (évaluation par RMN). Le rendement en chloroynamine est d'environ 40 %.

$$CHCl{=}CClN\phi_2 \xrightarrow{H_3O^+} CH_2Cl\text{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}\text{-}N\phi_2$$

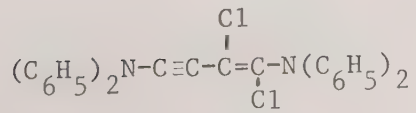
35 41

Cette chloroynamine est accompagnée, lorsque la réaction est menée à très basse température avec des temps réactionnels longs (essais b,c,d,) de son dimère 39 qui a la structure: $\phi_2N\text{-}C{\equiv}C\text{-}\overset{\overset{Cl}{|}}{\underset{\underset{Cl}{|}}{C}}{=}C\text{-}N\phi_2$

Ce dimère peut provenir de l'addition sur la double liaison de l'énamine 35 du carbène 42 ou du carbénoïde, produit d'α élimination des éléments de HCl sur l'énamine 35, ainsi qu'il a été suggéré au laboratoire pour la formation de ce dérivé dans des conditions différentes.



42



39

C) Action du butyllithium sur le trichloro-1,1,2 N méthyl N,phényl amino-2 éthylène 36: $CCl_2=CClN(CH_3)(C_6H_5)$

1°) Stabilité du lithien $LiCCl=CClN(C_6H_5)(CH_3)$

La première étape de la réaction, dans ce cas, est une réaction d'échange chlore-métal plus difficile que la métallation (paragraphe B).

Nous avons traité l'énamine 36 par un équivalent de butyllithium à -90° C, après hydrolyse à l'eau du milieu réactionnel à froid, on ne peut mettre en évidence l'énamine 1-2 dichlorée 43 qui proviendrait de la protonation du lithien vinylique 11b (examen en RMN).

$$LiCCl=CCl-N(C_6H_5)(CH_3) \longrightarrow HCCl=CClN(C_6H_5)(CH_3)$$

11b 43

Par contre la réaction d'échange chlore-lithium a déjà lieu à -100° C mais elle est accompagnée d'élimination d'un ion chlorure; on décèle en effet en infra-rouge la présence de chloroynamine (pic caractéristique à 2220 cm^{-1}).

Il ne se forme pas d'ynamine vraie 3b produit de la protonation de l'aminoacétylure de lithium 1b. Dans ce cas ($R'= CH_3$, $R''=C_6H_5$), la réaction d'élimination conduisant à la chloroynamine est plus rapide que la réaction d'échange chlore-lithium sur la chloroynamine, qui engendre le lithium acétylénique 1b. Quand ($R'=R''=C_6H_5$) nous avions observé le même ordre des vitesses pour chacune des deux étapes, mais les deux réactions entraient un peu en compétition. Il est vrai que l'échange chlore-lithium par le butyllithium sur la N,N diphénylchloroynamine peut être favorisé car il conduit au lithien 1c plus stable que le lithien 1b issu de la N-méthyl N-phényl chloroynamine.

$$CCl_2=CClN(CH_3)(C_6H_5) \xrightarrow[-100°C]{BuLi} Cl-C\equiv C-N(CH_3)(C_6H_5)$$

36 10b

2°) Mise en évidence de la chloroynamine Cl-C≡C-N(C_6H_5)(CH_3)

Quand la réaction est conduite à -30° C, avec un équivalent de butyllithium, nous constatons encore que seule a lieu la première étape d'élimination qui engendre la chloroynamine 10b.

L'hydrolyse acide du milieu réactionnel conduit à un mélange de N-méthyl N-phényl acétamides mono et dichlorées 44 et 45, respectivement produits d'hydrolyse acide de la chloroynamine 10b et de l'énamine de départ 36 avec des rendements de 32 %: 44 et 24 %: 45.

Ces deux amides ont pu être séparées par chromatographie sur colonne d'alumine et identifiées à des échantillons authentiques.

$$Cl\text{-}C{\equiv}C\text{-}N(CH_3)(C_6H_5) \xrightarrow{H_3O^+} H_2CCl\text{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}\text{-}N(CH_3)(C_6H_5)$$

44

$$\begin{matrix} Cl \\ \diagdown \\ \quad C{=}CClN(CH_3)(C_6H_5) \\ \diagup \\ Cl \end{matrix} \xrightarrow{H_3O^+} HCCl_2\text{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}\text{-}N(CH_3)(C_6H_5)$$

45

L'hydrolyse acide de la chloroynamine 10b est lente et s'accompagne de polymérisation, c'est pourquoi bien que l'on ne récupère que 24 % d'énamine de départ 36, le rendement en amide monochlorée reste limité à 32 %. Cette valeur ne donne certainement qu'une estimation par défaut de la quantité de chloroynamine formée.

Il faut noter que la synthèse de la N,N diéthyl chloroynamine 10a a été effectuée au laboratoire(10) dans les mêmes conditions, à partir de la N,N diéthyltrichlorovinylamine 12

II - Action des réactifs de Grignard sur les énamines polychlorées: Synthèse de gemdichlorométhylcétones.

A) Introduction.

Nous avons vu que l'action d'un équivalent de butyllithium sur les énamines polychlorées $ACCl=CClN\langle$ conduit aux chloroynamines par une réaction d'élimination.

4 10

a) A = Cl R' = R'' = C_2H_5

b) A = Cl R' = CH_3 , R'' = C_6H_5

c) A = H R' = R'' = C_6H_5

Lorsque dans cette réaction nous remplaçons l'organolithien par un organomagnésien, les résultats sont différents.

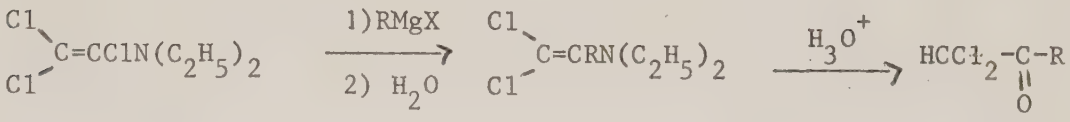
La réaction d'élimination conduisant aux ynamines 10 est réalisée par attaque d'un atome d'hydrogène ou d'un atome de chlore par le butyllithium (réaction d'échange halogène-métal) accompagnée de l'élimination d'un ion chlorure.

Si les organolithiens donnent facilement cette réaction d'échange halogène-métal, les organomagnésiens par contre, sont connus pour réagir en général selon une réaction globale de substitution (13). C'est également ce que nous observons si l'on oppose des organomagnésiens aux polychloroénamines 4

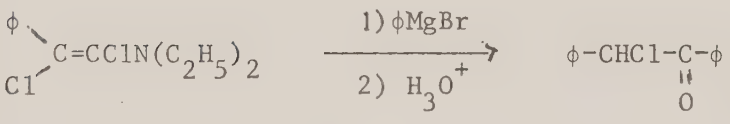
B) Action des organomagnésiens sur les énamines polychlorées 4 Synthèse des énamines 13: $CCl_2=CRN(R')(R'')$

Le chlore géminé à l'atome d'azote des énamines de type 4 est d'autant plus mobile que le radical aminé $[N(R')(R'')]$ est plus donneur.

Nous constatons effectivement qu'avec les N,N diéthylénamines 12 et 46 ($R'=R''=C_2H_5$) la réaction de substitution avec les organomagnésiens est facile:



12 13 14



46 47

D'ailleurs cette réaction a été observée auparavant sur l'adduit de dichloracétylène et de la N,N diéthylamine (14a) et plus récemment sur les α chloroénamines (14b).

Mais si l'un des radicaux R' ou R" de l'énamine 4 est un radical aromatique, la mobilité du chlore adjacent à l'atome d'azote diminue et la substitution est plus difficile. L'énamine 4b traitée par le magnésien du bromure d'éthyle ne donne que des traces de produit substitué. Si les radicaux R' et R" sont tous deux aromatiques comme dans 4c nous n'observons plus du tout de substitution.

L'énamine 12 a été condensée avec une large variété d'organomagnésiens (tableau n° 4). En général la réaction a été suivie d'hydrolyse acide du milieu réactionnel qui donne les dichlorocétones 14. Dans certains cas, nous avons hydrolysé le mélange réactionnel en milieu basique, nous obtenons alors les énamines 13 ($R=C_6H_5$, $-C_2H_5$, $-C\equiv C_4H_9$). Le rendement en énamine 13 est très voisin du rendement en cétone résultant de l'hydrolyse acide directe du milieu.

- TABLEAU N° 4 -

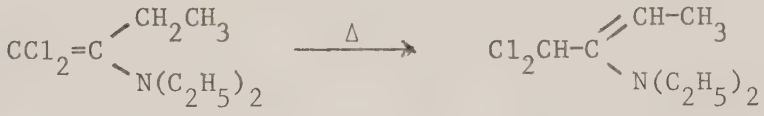
Action de RMgX sur $CCl_2=CClN(C_2H_5)_2$

	R	Solvant	Enamine 13 * $CCl_2=CRN(C_2H_5)_2$	Cétone 14 ** $CHCl_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R$
a	C_6H_5	éther	70 %	90 %
b	C_2H_5	éther	74 %	78 %
c	CH_3	éther		40 %
d	C_5H_{11}	éther		77 %
e	$CH(CH_3)_2$	éther		25 %
		HMPT		25 %
f	$C(CH_3)_3$	éther	0 %	0 %
g	$CH=CH_2$	THF		25 %
h	$C\equiv C-(CH_2)_3-CH_3$	HMPT	50 %	59 %
i	$CH_2-CH=CH_2$	éther		70 % $CHCl_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH=CH-CH_3$ + $CHCl_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2-CH=CH_2$
j	$CH_2-CH=CH-CH_3$	éther		65 % $CHCl_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2-CH=CH-CH_3$ 20% + $CHCl_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\underset{\underset{CH_3}{\|}}{CH}-CH=CH_2$ 80 %

* Produit d'hydrolyse basique du milieu réactionnel

** Produit d'hydrolyse acide du milieu réactionnel

Notons que quand R=C_2H_5, l'énamine 13b est peu stable thermiquement et s'isomérise partiellement si on ne prend pas soin de la distiller sous un bon vide, en dichloro-1,1 N,N diéthylamino-2 butène-2:48



13b 48

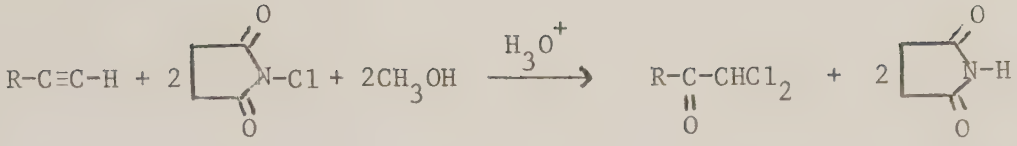
Nos résultats montrent nettement que la réaction des magnésiens sur l'énamine 12 est sujette à l'encombrement stérique; alors qu'avec les magnésiens saturés primaires, les rendements en cétone 14 sont excellents (environ 80 %), avec un magnésien secondaire comme le bromure d'isopropylmagnésium, le rendement n'est plus que de 25 % et avec le bromure de tertiobutylmagnésium la condensation ne se fait plus.

Quand la réactivité de l'organomagnésien diminue, le rendement de la condensation diminue: avec le bromure d'hexynylmagnésium, peu encombrant, mais moins réactif qu'un magnésien saturé, il faut opérer en présence d'un solvant polaire comme l'hexaméthylphosphotriamide pour obtenir l'énamine 13h avec 60 % de rendement.

Les magnésiens vinyliques ne conduisent aux cétones de type 14 qu'avec des rendements médiocres (R: $CH=CH_2$, Rdt 25 %) ce qui était prévisible car ils doivent être sensiblement aussi encombrants que des magnésiens secondaires. Par contre, la condensation est rapide avec les organomagnésiens allyliques qui sont très réactifs.

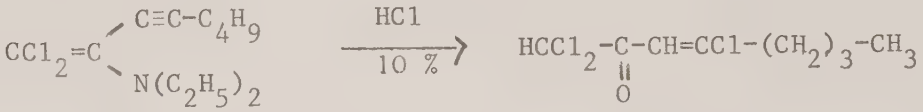
C) Hydrolyse des énamines 13: synthèse de gemdichlorométhyl cétone 14.

La condensation des magnésiens avec l'énamine 12 conduit après hydrolyse acide aux cétones dichlorées 14: $R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CHCl_2$ dans lesquelles le radical R est déterminé par l'organomagnésien. Ces dérivés qui ne peuvent être obtenus par chloration directe des méthylcétones sont peu décrits (15). Dans la synthèse proposée par S. Reed (15a), le radical R est apporté par un dérivé acétylénique vrai; c'est soit un radical alcoyle saturé primaire, soit un radical aromatique.

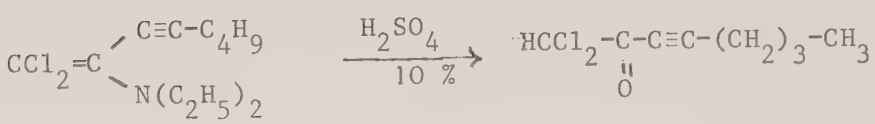


La synthèse que nous proposons est très générale: en effet, la trichlorovinylamine 12 (aisément accessible à partir de la N,N diéthyltrichloroacétamide) se condense avec des magnésiens variés.

L'hydrolyse acide des énamines 13 conduit régulièrement aux cétones dichlorées attendues. Notons cependant que quand $R = -C\equiv C-(CH_2)_3-CH_3$ l'hydrolyse par l'acide chlorhydrique dilué s'accompagne de l'addition des éléments de HCl sur la triple liaison acétylénique pour donner la cétone 49. L'hydrolyse par l'acide sulfurique dilué conduit, par contre, à la cétone acétylénique attendue 14h.



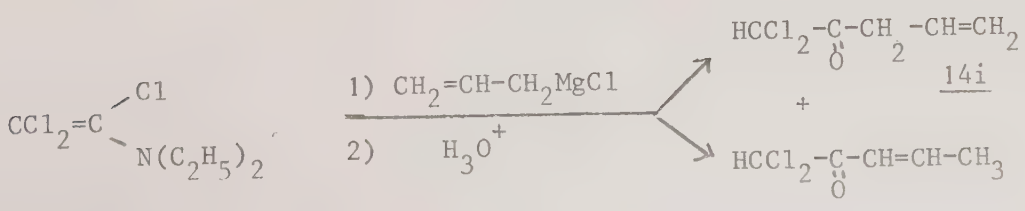
49



13h 14h

Quand R est un radical allylique la condensation magnésienne est rapide; elle s'accompagne partiellement de transposition .

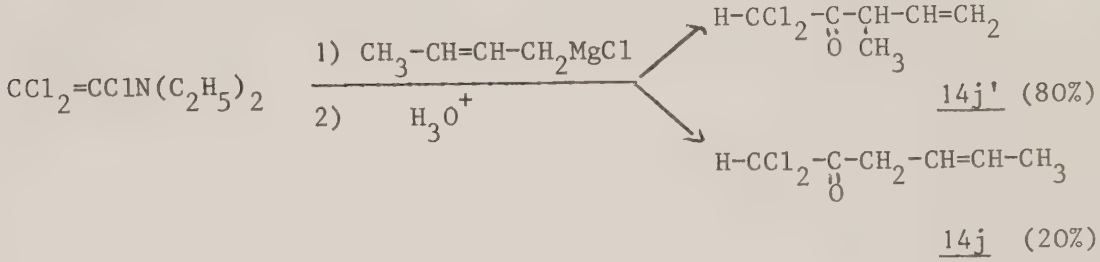
Quand $R = -CH_2-CH=CH_2$, on ne peut éviter que la cétone allylique 14i ne soit accompagnée d'une proportion variable de cétone conjuguée. Malheureusement, au cours de l'isomérisation en milieu acide de la dichlorométhylallylcétone, qui est lente, on ne peut éviter une polymérisation partielle qui diminue le rendement final en dichloro-1,1 pentène-3 one-2 50 (35 %).



14i

50

Quand R = $-CH_2-CH=CH-CH_3$, la condensation conduit avec un rendement global de 65 % au mélange des cétones allyliques 14j' et 14j le produit de transposition étant largement prépondérant (80 %). Il n'y a pas d'isomérisation des cétones allyliques en cétones conjuguées.



La composition du mélange obtenu nous paraît être cohérente avec les résultats de différents auteurs au cours de réactions de substitutions électrophiles sur les organomagnésiens allyliques (16).

La condensation des magnésiens avec la trichlorovinylamine 12 offre une nouvelle et intéressante voie d'accès aux α α' dichlorométhyl-cétones. Ces dérivés sont des liquides incolores, stables pour les cétones saturées ou aromatiques. Les cétones qui présentent une insaturation sont fragiles et polymérisent rapidement à température ordinaire. On peut les conserver quelques jours au réfrigérateur.

Conclusion:

L'action d'un équivalent de butyllithium sur les énamines polychlorées $ACCl=CClN(R')(R'')$ 4 conduit aux chloroynamines $Cl-C\equiv C-N(R')(R'')$ par une réaction d'élimination. Il n'a pas été possible d'identifier un lithien vinylique de type $LiCCl=CClN(R')(R'')$. Ces organométalliques sont moins stables que le lithien du trichloroéthylène: $LiCCl=CCl_2$.

Les chloroynamines sont très polymérisables à la température ordinaire, mais stables en solution jusqu'à 0°C; elles réagissent avec un excès de butyllithium pour conduire après échange chlore-lithium aux lithiens acétyléniques $Li-C\equiv C-N(R')(R'')$que nous avons utilisé avec profit à la synthèse d'ynamines fonctionnelles.

Les organomagnésiens réagissent rapidement avec les N,N dialcoylpolychloroénamines: $ACCl=CClN(C_2H_5)_2$ ($A = C_6H_5$, $A = Cl$) pour conduire aux énamines $ACCl=CRN(C_2H_5)_2$. L'hydrolyse acide des énamines $CCl_2=CRN(C_2H_5)_2$ offre une voie de synthèse générale de gemdichlorométhylcétones.

- PARTIE EXPERIMENTALE CHAPITRE II -

Action des organolithiens sur les énamines polychlorées:

I - Action du butyllithium sur l'énamine 35 $CHCl=CClN\phi_2$

Les réactions sont faites dans un tricol cylindrique muni d'une gaine thermométrique, qui est plongé dans un vase de Dewar contenant un mélange pâteux éther-azote liquide permettant des températures de -100° C. Un courant d'azote sec circule dans l'appareil.

Les essais ont été conduits sur 0,01 M d'énamine 35 (2,6 g) (mélange d'isomères cis et trans 50/50), en solution dans 16 ml de tétrahydrofuranne et 4 ml d'éther. Le butyllithium en solution 2 N dans l'hexane est additionné goutte à goutte en 7 minutes. L'addition est exothermique, la vitesse d'introduction est réglée pour maintenir le mélange à la température intérieure désirée.

Le mélange est ensuite agité de 15 minutes à 5 heures vers -100° C.

A) Essais suivis de carbonatation:

La carbonatation est effectuée à -90° C: on introduit de la carboglace pilée dans le mélange réactionnel, que l'on laisse réchauffer ensuite lentement la nuit de -90° C à -20° C.

On hydrolyse ensuite avec 20 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le mélange est agité 1/4 d'heure. Après adjonction de 20 ml d'éther, on sépare la phase organique qui est séchée sur sulfate de magnésium.

Nos essais sont consignés dans le tableau n° 3 (partie théorique)

Traitement des phases aqueuses: extraction de l'amide malonique 38

$COOH-CH_2-CON(\phi)_2$

Les phases aqueuses sont acidifiées par une solution d'acide chlorhydrique à 10 % vers -5° C. Vers pH 2 il y a début de précipitation de cristaux roses. La solution est filtrée et le filtrat est extrait au chloroforme. Après évaporation, on obtient une masse cristallisée souillée d'acide valérique (dû à la carbonatation du butyllithium en excès) et de polymères. Les cristaux d'acide 38 précipitent dans l'éther.

Ces cristaux sont réunis et recristallisés dans un mélange éther-chloroforme (F 140° C).

Les rendements selon les conditions expérimentales en acide recristallisé sont consignés dans la partie théorique (tableau n°3).

Analyse: $C_{15}H_{13}O_3N$

Calc. % :	C	70,50	H	5,13	N	5,49
Tr.	:	70,02		4,93		5,83

Acide 38: F 140° C

Caractéristiques physiques

- Spectre infra-rouge (CCl_4)

$\nu_{C(=O)-N<}$ 1630 cm^{-1} 1675 cm^{-1} (abaissé par chelation interne)

$\nu_{C(=O)-O}$ 1755 cm^{-1}

ν_{OH} 3500 cm^{-1} faible

- Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$)

$COOH-CH_2-C(=O)-N\phi_2$ (b a)

δ_{Ha} 3,35 ppm (s) 2H
massif à 7,35 ppm 10H

δ_{Hb} vers 11,2 ppm (s) 1H, déplacé par dilution

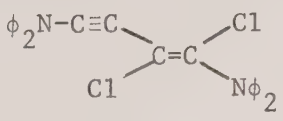
Synthèse d'un échantillon authentique de 38

3,2 g (0,02 M) de malonate diéthylique sont traités par une solution de 1,12 g (0,02 M) de potasse dans 40 ml d'un mélange éthanol-eau (1-1) à température ordinaire. Le mélange est agité 24 heures à température ordinaire puis on chasse l'alcool à l'évaporateur rotatif. Le sel de potassium ainsi obtenu est transformé en acide malonique monoéthylester par action de HCl concentré à 0° C jusqu'à pH 1 (2 ml). Après extraction au chloroforme et évaporation des solvants, on obtient le monomalonate d'éthyle monoacide (2g).

Le monoacide malonique est transformé en chlorure d'acide par addition d'une solution de 2,5 g de chlorure d'oxalyle dans 10 ml de benzène à température ordinaire. Le mélange est chauffé 1 heure à reflux et agité toute la nuit. L'excès de chlorure d'oxalyle est chassé à l'évaporateur rotatif.

Le chlorure d'acide obtenu (2 g) est traité par une solution de 3 g de diphénylamine dans 10 ml de benzène, le mélange est porté à reflux 1 heure. Le chlorhydrate de diphénylamine est filtré et on saponifie comme précédemment le monoéthylester malonique N,N diphénylamide. Après acidification, extraction au chloroforme et évaporation des solvants, on obtient 1,5 g de cristaux blancs F 140° C (CCl_4) (Rdt global 30 %). Nous n'observons pas de dépression du point de fusion du mélange de ce dérivé avec l'acide amide 38 (identité des spectres IR et RMN).

Traitement de la phase organique: extraction du dimère 39 :



La phase neutre est évaporée et l'huile résiduelle, fortement polymérisée est analysée par chromatographie sur colonne d'alumine Merck standard, activité II, III.

Par élution lente à l'hexane, on peut séparer l'énamine 35 qui est éluée en premier, du dimère 39 (Les rendements sont consignés dans le tableau n°3).

Par élution à l'alcool, on récupère les polymères qui se forment dans la réaction.

Le dérivé 39 est recristallisé dans l'hexane, c'est un dérivé blanc et stable (F 106° C). Il n'y a pas de dépression du point de fusion du mélange avec un échantillon préparé par une autre méthode au laboratoire et dont la structure a été controlée par rayons X.

Analyse: $C_{28}H_{20}N_2Cl_2$

Calc. % : C	73,85	H	4,43	N	6,15	Cl	15,57
Tr. :	73,49		4,50		6,15		15,90

Caractéristiques physiques:

- Spectre infra-rouge (CCl_4)

$\nu_{C\equiv C}$ 2225 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1585 cm^{-1}, 1485 cm^{-1}

B) Essai suivi de condensation avec l'acétaldéhyde

Les conditions expérimentales sont celles de l'essai e (tableau n° 3) mais le temps d'addition du butyllithium est de 13' au lieu de 7' sur 0,01 M de 35. L'acétaldéhyde (excès 50 %) est additionné pur à -95° C ; on laisse réchauffer la nuit, puis on hydrolyse par 10 ml d'acide chlorhydrique à 10 %. Dans ces conditions, l'α chloro N,N diphénylacétamide 41 (F 116° C, Rdt 40 %), produit d'hydrolyse de l'énamine 35, est le seul composé défini isolé par chromatographie sur alumine Merck standard II,III, à côté d'une quantité variable d'énamine 35 non hydrolysée.

On ne trouve pas trace d'amide N,N diphénylcrotonique (absence de 1c) ni de N,N diphénylamide de l'acide α chlorocrotonique 40 (absence de 11c). Ces deux amides ont été préparées de façon authentique.

Amide N,N diphénylcrotonique trans authentique

On l'obtient à partir de l'acide crotonique commercial (Rdt global 80 %).

F 119° C (CCl_4-hexane)

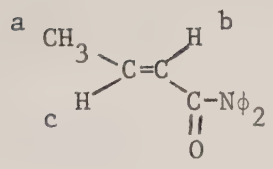
Caractéristiques physiques

- Spectre infra-rouge (CCl_4)

$\nu_{C=O}$ 1675 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1640 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 1,75 ppm (d) dédoublé,3H

δ_{Hb} 5,85 ppm (m) 1H J_{bc} 14 Hz

δ_{Hc} 7 ppm (m) 1H

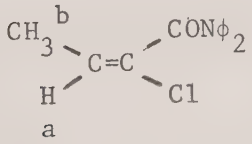
N,N diphénylamide de l'acide α chlorocrotonique authentique

3 g d'amide crotonique en solution dans 100 ml de tétrachlorure de carbone, sont agités deux heures sous courant de chlore sec. On obtient après évaporation de CCl_4, 3 g d'amide N,N diphényl dichloro-2,3 butanoïque (Rdt brut 100 %, F CCl_4 100° C).

3 g d'amide dichloro-2,3 butanoïque (0,01 M) sont traités par 40 ml d'une solution de soude 1,5 N dans l'alcool éthylique à 60 %. La déchlorhydratation est terminée après 1 heure à 30° C. L'alcool est évaporé; par extraction au chloroforme, on obtient l'amide α chlorocrotonique (mélange Z/E: 50/50 , Rdt brut 100). Par cristallisation dans l'hexane, l'isomère E précipite. F 107° C.

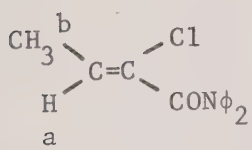
Caractéristiques physiques:

- Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 5,6 ppm (d) 3H

δ_{Hb} 1,7 ppm (q) 1H



δ_{Ha} 6,3 ppm (q) 1H

δ_{Hb} 1,8 ppm (d) 3H

C) Essai suivi d'hydrolyse: mise en évidence de la chloro - ynamine 10c: $Cl-C\equiv C-N\phi_2$

14 ml de butyllithium (1,9 N) dans l'hexane sont condensés en 30' sur 7 g (0,0265 M) de N,N diphényl dichloro-1,2 vinylamine 35 en solution dans 20 ml d'éther. La température est maintenue à -30° C pendant l'addition du butyllithium, le mélange est ensuite agité deux heures à -10° C.

Hydrolyse basique du mélange réactionnel.

L'hydrolyse est conduite à -30° C par une solution aqueuse d'ammoniaque. On extrait à l'éther et sèche sur sulfate de magnésium. On obtient la solution éthérée (a) contenant la chloroynamine.

Caractéristiques physiques de a

-Spectre infra-rouge

$\nu_{C=C}$ 1600 cm^{-1}

$\nu_{H-C\equiv C-N}$ 2120 cm^{-1}

$\nu_{Cl-C\equiv C-N}$ 2220 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$)

La composition de la solution éthérée a (évaluation par rapport au massif des phényl) est la suivante:

- $CHCl=CClN\phi_2$	35	22 %	δ_H 6,1 et 6,25 ppm
- $HC\equiv C-N\phi_2$	3c	15 %	δ_H 2,7 ppm
- $Cl-C\equiv C-N\phi_2$ + polymères	10c	63 %	

Le massif des phényl est entre 7,2 et 7,5 ppm.

Hydrolyse acide de la solution a

La solution éthérée de a (100 ml) qui a été conservée à 0° C est traitée par 20 ml d'acide chlorhydrique à 10 %: l'acide est addition-

né à -30° C puis on chauffe deux heures à 35° C. Après extraction et évaporation des solvants, on obtient un mélange b (6,75 g).

La composition du mélange b a été établie par RMN

	RMN $CDCl_3$ δ_H (ppm)	Composition en mole %	Composition en poids %	Poids calculés
$CHCl{=}CClN\phi_2$ 35	6,1 6,25	16	17	1,15 g
$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-N\phi_2$	2,0	14	11	0,74 g
$CH_2Cl-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-N\phi_2$ 41	3,9	50	51,5	3,5 g
$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-N\phi_2$ + $CH_2Cl-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-N\phi_2$				4,24 g

L'énamine 35 est assez résistante à l'hydrolyse acide, dans nos conditions opératoires, la proportion de 35 est passée de 22 % dans le mélange a à 16 % dans le mélange b; c'est à dire que 6 % d'amide chlorée 41 proviennent de l'hydrolyse de l'énamine 35 et 44 % de la chloroynamine 10c.

Chromatographie sur colonne d'alumine de b.

Après évaporation des solvants, le mélange b (6,75 g) est chromatographié sur colonne d'alumine Merck II, III (100 g). Par élution à l'hexane nous récupérons environ 1 g d'énamine 35; par élution à l'éther 4,1 g d'un mélange d'amide 41: 80 % et de diphénylacétamide: 20 % (la composition de ce mélange est établie par RMN).

Ce résultat nous permet de confirmer le calcul précédent.

II - Action du butyllithium sur l'énamine 36: $CCl_2=CClN(CH_3)(C_6H_5)$

Essai à -100° C

On additionne 4,5 ml de butyllithium 2,3 N dans l'hexane à une solution de 2,35 g (0,01 M) d'énamine 36 dans 16 ml de THF en 9 minutes, la température intérieure étant maintenue à -100° C. Le mélange est ensuite agité 15 minutes à -105° C puis hydrolysé à cette température par 2 ml d'eau; on laisse ensuite réchauffer lentement le mélange.

La solution organique obtenue est jaune pâle mais polymérise très rapidement à température ordinaire. On l'additionne de 30 ml de CCl_4 puis on chasse l'éther en concentrant la solution à l'évaporateur rotatif.

Cette solution, d'après son spectre de RMN, ne contient pas d'énamine 43: $CHCl=CClN(CH_3)(C_6H_5)$ (absence de signal caractéristique du proton vinylique vers 6 ppm). Par contre, son spectre infra-rouge révèle la présence de chloroynamine 10b ($\nu_{C\equiv C}$ 2220 cm^{-1}).

Essai à -30° C

On additionne 25 ml de butyllithium 2 N sur 11,5 g d'énamine 36 (0,05 M) en solution dans 80 ml d'éther à -30° C puis on agite une heure à -10° C le mélange.

Ce mélange est traité par 50 ml d'éther saturé d'HCl sec à - 10° C, puis additionné de 50 ml d'eau et porté 12 heures à reflux jusqu'à hydrolyse complète.

On obtient 7,8 g d'un mélange de monochloroacétamide 44 , de dichloroacétamide 45 et de polymères. Les polymères sont retenus par une chromatographie colonne sur 100 g d'alumine (éluant CCl_4). On recueille 5,6 g d'un mélange a (44: 57 % et 45: 43 %, dosage par RMN). Les rendements sont donc respectivement: Amide 44: 32 % et amide 45: 24 %.

Les amides 44 et 45 sont séparés par chromatographie sur colonne d'alumine. Par élution au benzène, on recueille le dichloroacétamide 45 F 69-70° C. Il n'y a pas de dépression du point de fusion du mélange avec l'authentique préparé à partir de l'acide dichloroacétique. Par élution à l'éther, on recueille le chloroacétamide 44

F 67° C; il n'y a pas de dépression du point de fusion du mélange avec l'authentique préparé à partir de l'acide monochloroacétique.

Caractéristiques physiques 44 et 45

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4) 44:

$CH_2Cl-CON(CH_3)(C_6H_5)$
b a

δ_{Ha}	3,25 ppm	(s)	3H
δ_{Hb}	3,75 ppm	(s)	2H

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4) 45:

$CHCl_2-CON(CH_3)(C_6H_5)$
b a

δ_{Ha}	3,3 ppm	(s)	3H
δ_{Hb}	5,8 ppm	(s)	1H

Action des organomagnésiens sur les énamines polychlorées 4: ACCl=CClN <

Préparation des organomagnésiens:

Les magnésiens saturés, le bromure de phényl magnésium et le bromomagnésien de l'hexyne ont été préparés en solution 1,5 N dans l'éther à partir d'un excès de dérivé halogéné de 25 % par rapport à l'énamine de type 4. Les magnésiens vinyliques ont été préparés en solution 1,5 N dans le tétrahydrofuranne à partir d'un excès d'halogénure de 50 % par rapport à l'énamine 12. Les chlorures d'allyle et de crotyle magnésium ont été préparés en solution normale dans l'éther selon (17), à partir d'un excès d'halogénure de 120 % par rapport à l'énamine 12.

Préparation des énamines de type 13 et des cétones 14.

L'énamine 12 diluée dans un égal volume de solvant (l'éther si le solvant n'est pas précisé) est additionnée, goutte à goutte, à température ordinaire sur l'organomagnésien, puis le mélange est agité deux heures à reflux.

Par hydrolyse à 0° C par une solution ammoniaque-chlorure d'ammonium du mélange réactionnel, puis distillation, on isole les énamines 13.

Par hydrolyse à 0° C par une solution d'H_2SO_4 10 %, puis distillation, on isole les cétones 14.

L'hydrolyse acide des énamines 13 est terminée en une demi-heure, mais il est nécessaire de chauffer l'énamine 12 (éventuellement en excès) trois heures à reflux en phase homogène pour la transformer complètement en N,N diéthyltrichloroacétamide, plus facile à séparer des cétones 14 par distillation que 12.

Le produit de la réaction s'accompagne d'une fraction variable mais généralement faible de polymères.

1°) Action du bromure d'éthyl magnésium sur l'énamine 12

dichloro-1,1 éthyl-2 N,N diéthylamino-2 éthylène 13b: $Cl_2C{=}C(C_2H_5)N(C_2H_5)_2$

A partir de 16 g d'énamine 12, on recueille par distillation

11,7 g d'énamine 13b (Rdt 74 %) $E_{0,03}$ 30° C

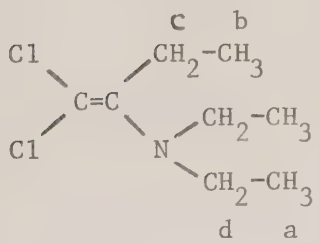
Il est nécessaire de distiller sous un bon vide pour éviter l'isomérisation de 13b en méthyl-1 dichlorométhyl-2 N,N diéthylamino-2 éthylène 48.

Analyse: $C_8H_{15}NCl_2$

Calc. % :	C	49,02	H	7,71	N	7,15	Cl	36,18
Tr. :		49,28		8,0		7,37		36,22

Caractéristiques physiques: 13b.

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha}	1,1 ppm	(t)	9H
δ_{Hb}	1,05 ppm	(t)	
δ_{Hc}	2,15 ppm	(q)	2H
δ_{Hd}	2,9 ppm	(q)	4H

Isomérisation de l'énamine 13b en énamine 48 à la chaleur

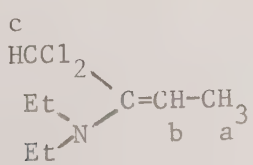
L'énamine 13b est sensible à la chaleur, quand on la distille sous le vide de la trompe à eau, on la transforme partiellement en son isomère 48. La structure de ce dérivé a été établie par RMN. Les deux isomères géométriques sont présents dans la fraction de distillation E_{12} 84-87° C.

Analyse: $C_8H_{15}NCl_2$

Calc. % :	C	49,02	H	7,71	N	7,15	Cl	36,18
Tr. :		48,83		8,04		7,28		36,02

Caractéristiques physiques 48

- Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CD_3\overset{O}{C}-CD_3$)



δ_{Ha}	1,75 ppm (d) 1,85 ppm (d)	3H	J_{ab} 7 cps	
δ_{Hb}	4,9 ppm (q) 6,1 ppm (q)	1H		
δ_{Hc}	6,4 ppm (s) 6,65 ppm (s)	1H		

Dichlorométhyl éthyl cétone 14b.

A partir de 13 g de 12 on obtient 7,1 g de cétone 14b (Rdt 78 %) E_{14} 39° C

Analyse: $C_4H_6Cl_2O$

Calc. % :	C	34,07	H	4,29	Cl	50,29
Tr. :		34,20		4,37		49,94

Caractéristiques physiques 14b:

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C=O}$ 1735 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)

δ_{Ha} 5,8 ppm

$CHCl_2{}_a-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-C_2H_5$

Ces résultats sont en accord avec la littérature (15a).

2°) Action du bromure d'éthylmagnésium sur l'énamine 4b:

$CCl_2{=}CClN(\phi)(CH_3)$

On introduit 4,75 g (0,02 M) d'énamine 4b dilués dans un égal volume de THF anhydre sur 20 ml de bromure d'éthylmagnésium 1 N.

La réaction n'est pas exothermique. On recueille par distillation 3,70 g d'énamine 4b de départ.

3°) Action du bromure de phénylmagnésium sur l'énamine 12

Dichloro-1,1 phényl-2 N,N diéthylamino-2 éthylène 13a : $\begin{matrix} Cl & & \phi \\ & C{=}C & \\ Cl & & N(Et)_2 \end{matrix}$

A partir de 18,2 g d'énamine 12 on recueille 15 g d'énamine 13a (Rdt 70 %) $E_{0,03}$ 82° C

Analyse: $C_{12}H_{15}NCl_2$

Calc. % :	C	59,07	H	6,20	N	5,74	Cl	29,06
Tr. :		59,16		6,37		5,58		29,12

Caractéristiques physiques 13a:

- Spectre infra-rouge (CCl_4)

$\nu_{C=C}$ 1540, 1580, 1600 cm^{-1} faible

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)

$CCl_2=C\phi N(CH_2-CH_3)_2$ (b, a)

δ_{Ha} 1,05 ppm (t) 6H

δ_{Hb} 3,0 ppm (q) 4H

ωω dichloroacétophénone 14a: $CHCl_2-C(=O)-\phi$

A partir de 10 g d'énamine 12 on obtient 8,3 g de dichloroacétophénone (Rdt 90 %) $E_{0,05}$ 60° C , n_d^{25} 1,568

Analyse: $C_8H_6Cl_2O$

Calc. % : C	50,84	H 3,20	Cl 37,54
Tr. :	51,4	3,39	37,7

Caractéristiques physiques 14a:

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)

$CHCl_2-C(=O)-\phi$ (a)

δ_{Ha} 6,6 ppm (s) 1H

4°) Action du bromure de phénylmagnésium sur le dichloro-1,2 phényl-1 N,N diéthylamino-2 éthylène 46: $\phi CCl=CClN(C_2H_5)_2$

Phényl-chlorobenzyl cétone 47: $\phi\ CHCl-C(=O)-\phi$

On obtient à partir de 7,3 g (0,03 M) d'énamine 46, 6,5 g de cristaux de cétone 47.

F 65° C Rdt 90 %

Analyse: $C_{14}H_{11}OCl$

Calc. % : C	72,89	H	4,80	Cl	15,38
Tr. :	73,1		5,00		15,4

Caractéristiques physiques

- Spectre infra-rouge:

$\nu_{C=O}$ 1700 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$)

$\phi CHCl-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\phi$ $\quad\quad$ δ_{CHCl} 6,25 ppm (s) 1H

5°) Action de l'iodure de méthylmagnésium sur l'énamine 12

Dichlorométhyl méthyl cétone 14c

La condensation de 13 g d'énamine 12 diluée par 10 ml d'HMPT sur 0,1 M d'iodure de méthylmagnésium, conduit à 3,5 g de cétone 14c.

E_{70} 52° C Rdt: 40 %

Il est nécessaire de laver le brut réactionnel par une solution de thiosulfate de sodium avant de distiller.

Analyse: $C_3H_4Cl_2O$

Calc. % : C	28,37	H	3,17	Cl	55,84
Tr. :	28,55		3,42		56,03

Caractéristiques physiques 14c:

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C=O}$ 1745 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)

$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CHCl_2$ (a, b)

δ_{Ha} 2,4 ppm (s) 3H

δ_{Hb} 5,7 ppm (s) 1H

6°) Action du bromure de n. pentylmagnésium sur l'énamine 12.

Dichlorométhyl n pentyl cétone 14d

A partir de 13 g de 12, on isole 8,8 g de cétone 14d

E_{12} 80° C Rdt: 77 %

Analyse: $C_7H_{12}Cl_2O$

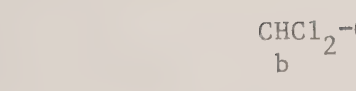
Calc. % :	C	45,92	H	6,61	Cl 38,73
Tr. :		45,71		6,60	39,10

Caractéristiques physiques 14d

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C=O}$ 1740 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha}	2,8	ppm (t)	2H
δ_{Hb}	5,7	ppm (s)	1H

7°) Action du bromure d'isopropylmagnésium sur l'énamine 12

Dichlorométhyl isopropyl cétone 14e

A partir de 15 g de 12 on obtient 2,8 g de cétone 14e

E_{12} 44° C Rdt 25 %

Analyse: $C_5H_8Cl_2O$

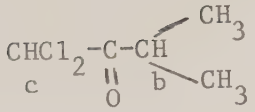
Calc. % :	C	38,74	H	5,20	Cl 45,75
Tr. :		39,32		5,03	45,05

Caractéristiques physiques 14e.

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C=O}$ 1735 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha}	1,3 ppm	(d)	6H
δ_{Hb}	3,3 ppm	(m)	1H
δ_{Hc}	5,85 ppm	(s)	1H

8°) Action du bromure de vinylmagnésium sur l'énamine 12

Dichlorométhyl vinyl cétone 14g.

A partir de 15 g de 12 diluée dans 15 ml de THF on obtient 2,5 g de 14g. C'est un liquide incolore qui se polymérise facilement.

E_{12} 33° C Rdt 25 %

Analyse: $C_4H_4OCl_2$

Calc. % :	C	34,57	H	2,90	Cl 51,03
Tr. :		34,20		3,20	50,70

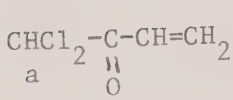
Caractéristiques physiques 14g;

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C=C}$ 1615 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1}

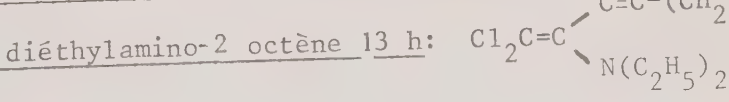
- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 5,9 ppm

massif complexe de 5,9 à 7,2 ppm

9°) Action du bromure de n hexynyl-1 magnésium sur l'énamine 12.

Dichloro-1,1 yne-3 N,N diéthylamino-2 octène 13 h: 

A partir de 12 g d'énamine 12 diluée par 10 ml d'HMPT, on obtient 6 g d'énamine 13h.

$E_{0,05}$ 68° C Rdt: 50 %

Analyse: $C_{12}H_{19}NCl_2$

Calc. % :	C	58,0	H	7,72	N	5,65	Cl	28,57
Tr. :		57,74		8,0		5,79		28,87

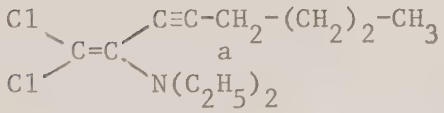
Caractéristiques physiques 13h:

- Spectre Infra-rouge (pur)

$\nu_{C\equiv C}$ 2210 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ inexistante

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 2,4 ppm (t) 2H

Dichloro-1,1 octyne-3 one-2 14h: $CHCl_2-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-C\equiv C-(CH_2)_3-CH_3$

A partir de 12 g de 12 et après hydrolyse par 80 ml d'H_2SO_4 10 %, on obtient 6,8 g de cétone 14h. C'est un liquide incolore, stable au congélateur.

$E_{0,2}$ 57-58° C Rdt: 60 %

Analyse : $C_8H_{10}OCl_2$

Calc. % :	C	49,76	H	5,22	Cl	36,73
Tr. :		49,76		5,11		36,57

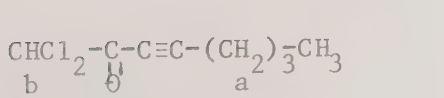
Caractéristiques physiques 14h.

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C\equiv C}$ 2210 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ 1690, 1705 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 2,5 ppm (t) 2H

δ_{Hb} 5,8 ppm (s) 1H

Trichloro-1,1,4 octène-3 one-2 49: $CHCl_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH=CCl-C_4H_9$

A partir de 10 g de 12 et après hydrolyse par 50 ml d'HCl 10 % (agitation 30 minutes entre 20 et 40° C), on obtient 6,7 g de cétone 49 (mélange d'isomères) à côté de traces de cétone acétylénique 14h.

$E_{0,05}$ 60-61° C Rdt: 60 %

Analyse: $C_8H_{11}Cl_3O$

Calc. % :	C	41,87	H	4,83	Cl 46,35
Tr. :		41,80		5,0	45,60

Caractéristiques physiques

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C=C}$ 1610 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)

$CHCl_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH=CCl-CH_2-C_3H_7$ (b, a, c)

δ_{Ha}	6,7 ppm (s) 7 ppm (s)		1H
δ_{Hb}	5,85 ppm	(s)	1H
δ_{Hc}	2,6 ppm	(t)	2H

10°) Action du chlorure d'allyle magnésium sur l'énamine 12

A partir de 8 g de 12, l'hydrolyse acide (agitation 30 minutes à 20° C dans H_2SO_4 10 %) conduit à 4,3 g d'un mélange de cétone allylique 14i et de cétone conjuguée 50 dans un rapport 65/35 (composition établie par RMN).

E_{12} 47-53° C Rdt global: 70 %

Caractéristiques physiques

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)

$CHCl_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH=CH-CH_3$ (a)	δ_{Ha} 2 ppm doublet dédoublé
$CHCl_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2-CH=CH_2$ (a)	δ_{Ha} 3,5 ppm doublet dédoublé

Dichloro-1,1 pentène-3 one-2 50: $CHCl_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH=CH-CH_3$

La condensation est effectuée à partir de 8 g de 12, le mélange brut obtenu après hydrolyse acide est dilué par 40 ml de THF et 20 ml d'H_2SO_4 5 %, puis agité 12 heures à 20° C. Par distillation on recueille 2,1 g de cétone trans à côté d'un résidu polymérisé.

E_{14} 59-60° C Rdt: 35 %

Analyse: $C_5H_6OCl_2$

Calc. % :	C	39,25	H	3,95	Cl	46,35
Tr.	:	39,20		3,99		46,58

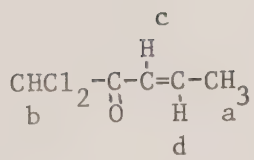
Caractéristiques physiques 50:

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C=C}$ 1640 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ 1700 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha}	2	ppm, doublet dédoublé		3H	
δ_{Hb}	5,8	ppm	(s)	1H	
δ_{Hc}	6,4 6,7	ppm ppm	(m) (m)	1H	
δ_{Hd}	7 7,3	ppm ppm	(q) (q)	1H	J_{cd} 15 Hz

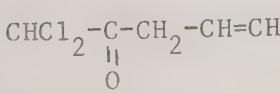
11°) Action du chlorure de crotyl magnésium sur l'énamine 12.

A partir de 10 g d'énamine 12, on obtient 5,3 g d'un mélange de dichloro-1,1 pentène-4 méthyl-3 one-2 14j' et de dichloro-1,1 hexène -4 one -2 14j (rapport 14j'/14j : 80/20, composition déterminée par RMN)

E_{14} 55-61°C Rdt global 65 %

Caractéristiques physiques

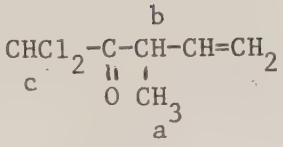
- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4) 14j:



δ_{Ha} 1,7 ppm doublet dédoublé

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4) 14j'

E_{12} 59-60° C



δ_{Ha}	1,3	ppm	(d)	3H
δ_{Hb}	3,9	ppm	(q)	1H
δ_{Hc}	5,9	ppm	(s)	1H

- BIBLIOGRAPHIE CHAPITRE II -

1 - a) J. Ficini, G. Sarrade-Loucheur, H. Normant - Bull. Soc. Chim. (1962) 1219

b) T. Cuvigny, H. Normant - J. Org. Metal. Chem. (1963) 1 [2] 120.

2 - J. Ficini, J.C. Depezay - Tetrahedron Letters (1969) 54, 4795.

3 - a) G. Wittig - Naturwissenschaften (1942) 30, 696.

b) R.G. Jones, H. Gilman - Organic Reaction (1951) vol VI, 339.

c) H. Gilman; J.W. Morton Jr - Organic Reaction vol VIII, 259.

4 - voir ref n° 6 Bibliographie introduction

5 - J.C. Depezay - Thèse de Doctorat ès Sciences - Paris 1969.

6 - a) H.G. Viehe - Ang. Chem. Int. Ed. (1967) 6, 767

b) S.Y. Delavarenne, H.G. Viehe - Chem. Ber (1970) 103, 1209

7 - a) A.A. Bothner By - J. Am. Chem. Soc. (1955) 77, 3293

b) D.Y. Curtin, E.W. Flynn, R.F. Nystrom - J. Am. Chem. Soc. (1958) 80, 4599.

8 - A. Dureault - Thèse de troisième cycle (1970)

9 - Voir ref n° 4 Bibliographie Introduction

10 - Voir réf n° 3 Bibliographie Introduction

11 - a) Y. Tsmur, V. I. Vanik - J. Gem. Chem. (URSS) (1963) 33, 1653

b) Y. Tsmur, URSS Patent, 166.357, 19/11/1964, Chem. Abst. (1965) 62, 10.335 d.

c) J. Ficini, C. Barbara, S. Colodny, A. Duréault - Tetrahedron Letters (1968) 943.

d) J. Ficini, C. Barbara, S. Colodny, A. Duréault - Tetrahedron Letters (1968) 20

e) H.G. Viehe - The Chemistry of Acetylen - M. Dekker, N.Y. 1969 p. 863

12 - C. Barbara - Thèse de Doctorat ès Sciences (1970) Paris,

13 - a) M.S. Karasch, C.S. Fuchs - J. Org. Chem. (1945) 10, 292

b) V. Franzen - Chem. Ber. (1954) 87, 1148

c) M.S. Karasch, O. Reinmuth - Grignard Reactions of non metallic Substances - Prentice-Hall - New York (1954) 1054

14 - a) E. Ott, W. Bossaler - Ber. Dtsch. Chem. Ges (1943) 76, 88.

b) L. Ghosez, B. Haveaux, H.G. Viehe - Angew. Chem. Int. Ed. (1969) 8, 454

15 - a) J.G. Aston - Org. Synth. Coll. Vol III, 538

b) A.M. Ward - Org. Synth. Coll. Vol II, 159

c) M.R. Nouri - Bimorghi - Thèse, Paris (1967)

d) S.F. Reed Jr - J. Org. Chem. (1965) 30, 2195

16 - L. Miginiac, B. Mauzé - Bull. Soc. Chim. (1968) 2544

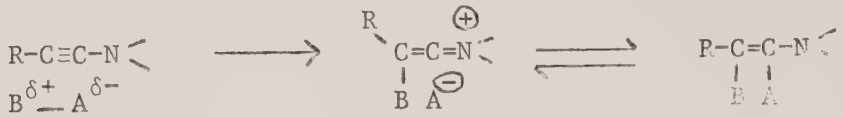
17 - M. Andrac - Ann. Chim. (1964) t. 9, 287

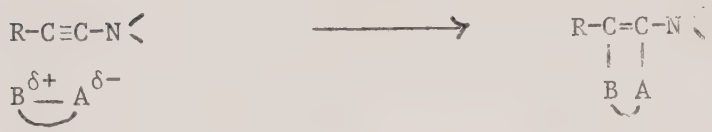
- CHAPITRE III -

Réactivité des ynamines.

- INTRODUCTION -

La triple liaison des amines α β acétyléniques ou ynamines est rendue très nucléophile par la présence du groupe aminé. Les ynamines se sont révélées être des réactifs de choix dans le domaine des additions et dans celui des cycloadditions de substrats polaires sur la triple liaison carbone-carbone.





Nous développons dans ce chapitre, l'étude d'une classe d'ynamines particulières, les ynamines silylées, au cours de différentes réactions d'additions et de cycloadditions, et présentons un exemple de cycloaddition de type 2 + 4 entre une ynamine: le N.N diéthylamino-propyne et un diène électrophile, le sorbate de méthyle.

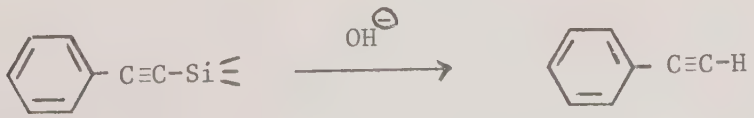
I - Réactivité des silylynamines 24: $Me_3Si-C\equiv C-N(R')(R'')$

A) Introduction

Les aminoéthynylsilanes ou silylynamines sont des ynamines particulières dans lesquelles la triple liaison acétylénique est directement liée à un atome de silicium; en infra-rouge, on constate une diminution de vibration de valence de 2220 cm^{-1} chez les ynamines substituées par un radical alcoyle à 2150 cm^{-1} chez les homologues silylés. Ce fait traduit la possibilité pour la triple liaison acétylénique de résonner dans les orbitales d de l'atome de silicium; l'effet des orbitales d sur les systèmes à électrons π substitués à l'atome de silicium a été observé pour les dérivés acétyléniques (éthynylsilanes) et a fait l'objet d'études systématiques (1). Cette résonance peut diminuer le caractère nucléophile de la triple liaison des ynamines silylées et leur réactivité vis à vis d'agents électrophiles.

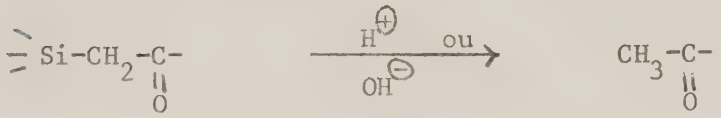
Nous constatons à l'expérience que les ynamines silylées sont effectivement moins réactives que leurs homologues carbonés, mais nous montrons qu'elles sont néanmoins susceptibles de réagir avec des agents électrophiles variés.

L'atome de silicium se différencie de l'atome de carbone non seulement par la présence d'orbitales d occupées, mais aussi par son caractère électrophile. Les liaisons carbone-silicium ont donc un certain caractère polaire et sont susceptibles de subir une rupture hétérolytique, soit par attaque nucléophile de l'atome de silicium, soit par attaque électrophile de l'atome de carbone. Une telle rupture nécessite des conditions souvent énergiques, mais qui dépendent essentiellement de la nature du dérivé considéré. Par exemple, l'action d'une base sur le phényléthynylsilane conduit au phénylacétylène:

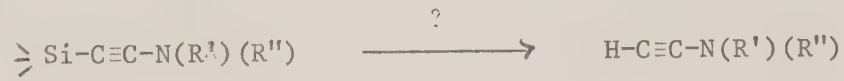


Il est ainsi possible de protéger une fonction acétylénique vraie par silylation (2). La liaison carbone-silicium des dérivés

porteurs en β du silicium d'un groupe carbonyle, quant à elle, est particulièrement fragile, elle est rompue en milieu acide ou basique et même à l'eau (3).



Nous avons donc pensé qu'il serait peut-être possible d'exploiter cette propriété de la liaison carbone-silicium en chimie des ynamines; soit pour engendrer, à partir des silylynamines qui sont très faciles à synthétiser et à stocker (paragraphe B), les ynamines vraies 3 difficiles d'accès,

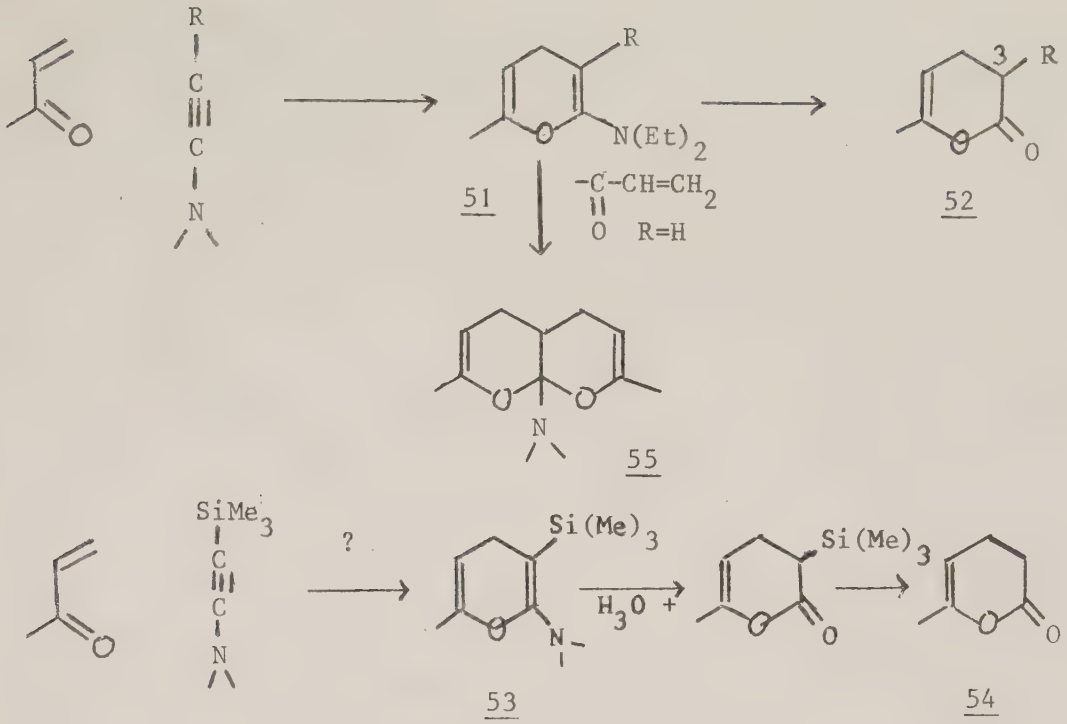


24 3

soit en utilisant en synthèse, les ynamines silylées à la place des ynamines vraies, très polymérisables, chaque fois que ce choix est possible.

Par exemple, les ynamines silylées pouvaient permettre la synthèse de lactones d'énol de type 52 non substituées en position 3. Il a été montré en effet, au laboratoire, que les amino γ pyrannes de type 51, obtenus par action des cétones α β éthyléniques sur les ynamines sont hydrolysables en lactones d'énol 52 (4). L'hydrolyse de l'amino γ pyranne silylé 53 devait s'accompagner de la perte du radical triméthyl silyle et donner la lactone d'énol 54.

Notons d'ailleurs qu'il n'était pas possible de résoudre ce problème particulier avec les ynamines vraies 3. En effet, on n'isole pas le pyranne de type 51 quand R = H, car il réagit avec une deuxième mole de cétone éthylénique et donne le pyrannopyranne 55 (5).

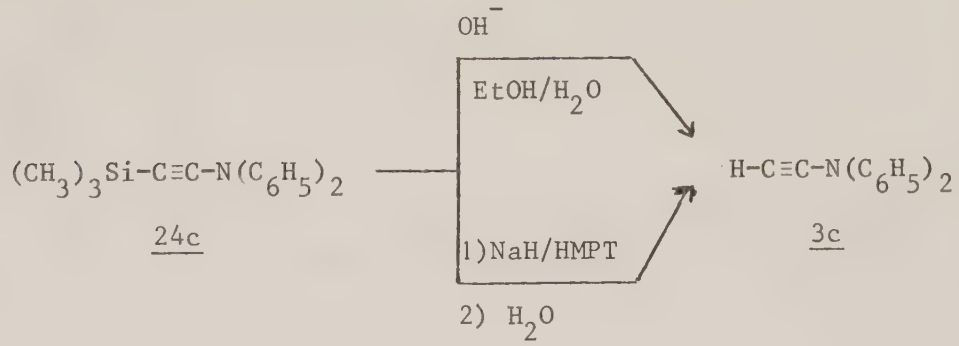


Les ynamines silylées devaient aussi, bien entendu, nous permettre d'incorporer l'atome de silicium dans des molécules variées. Nous présentons des réactions qui illustrent ce double aspect de l'utilité synthétique des silylynamines: d'une part , remplacer les ynamines vraies, d'autre part introduire un atome de silicium dans une molécule. (paragraphe C).

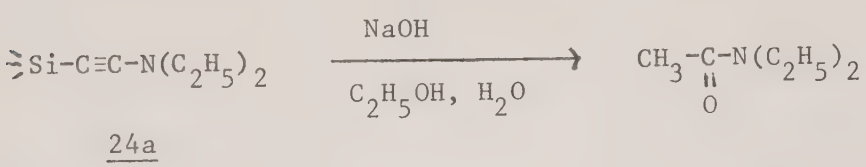
B) Rupture de la liaison carbone-silicium des ynamines silylées.

Les agents nucléophiles forts devraient être capables de rompre la liaison carbone-silicium des silylynamines comme c'est le cas en ce qui concerne les éthynylsilanes (2). On aurait ainsi un moyen pratique d'engendrer les ynamines vraies 3 d'accès difficile à partir de dérivés stables. En effet, les ynamines vraies 3 s'obtiennent par protonation des aminoacétylures de lithium 1. Si les lithiens 1b et 1c conduisent aux ynamines 3b et 3c avec d'excellents rendements, les rendements sont très abaissés dans le cas des N,N dialcoylynamines très nucléophiles, car il est difficile d'éviter que la protonation de la triple liaison n'accompagne la protonation du lithien acétylénique (6).

Nous montrons que l'action sur 24c de la soude dans l'alcool aqueux , ou celle de l'hydrure de sodium dans l'hexaméthyl-phosphotriamide (1 h) suivie d'hydrolyse, conduit quantitativement à l'ynamine vraie correspondante.



Mais cette ynamine dont l'azote est substitué par deux radicaux phényle est peu réactive et quand on s'adresse à la triméthylsilyl N,N dialcoylynamine 24a la réaction est plus difficile puisqu' avec l'hydrure de sodium dans HMPT, il reste après 4 heures à 80° C, 30 % d'ynamine récupérée. Avec la soude hydroalcoolique, on ne peut éviter l'hydratation de la triple liaison de l'ynamine 24a en N,N diéthylacétamide.



C) Réactions d'addition de réactifs électrophiles sur la triple liaison des ynamines silylées.

1°) Protonation des ynamines silylées:

a) Hydrolyse des ynamines 24

Les silylynamines s'hydrolysent rapidement en milieu acide dilué pour conduire aux acétamides correspondantes, dans lesquelles,

comme on pouvait s'y attendre, le groupe triméthylsilyle a disparu. L'ynamine 24a, la plus nucléophile des trois, s'hydrolyse à l'eau pure.

$$(CH_3)_3\text{-Si-C}\equiv\text{C-N(R')(R")} \xrightarrow{H_3O^+} CH_3\text{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}\text{-N(R')(R")}$$

24 55

Nous pensons qu'il y a tout d'abord addition des éléments de l'eau sur la triple liaison, puis rupture de la liaison carbone-silicium.

$$\gtrless Si\text{-C}\equiv\text{C-N(R')(R")} \xrightarrow{H_3O^+} \gtrless Si\text{-}\underset{H}{C}=\underset{OH}{C}\text{-N(R')(R")} \rightleftharpoons$$

$$\gtrless \overset{HOH}{\overset{\downarrow}{Si}}\text{-}CH_2\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-N(R')(R")} \longrightarrow CH_3\text{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}\text{-N(R')(R")}$$

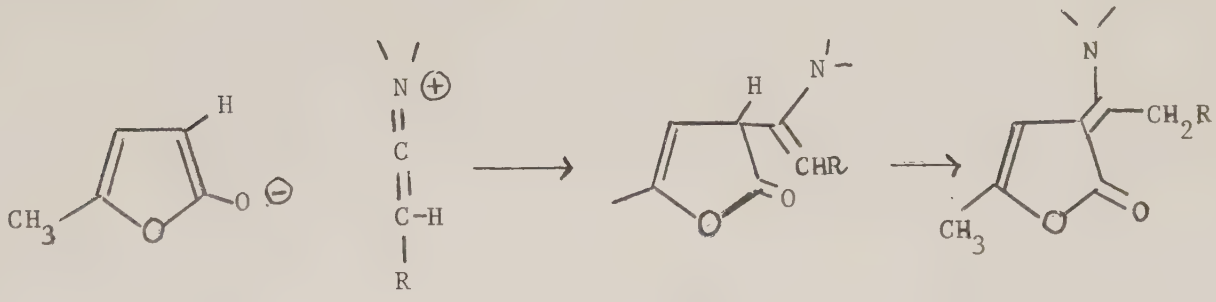
55

b) Condensation de 24a avec l'α angélicalactone 56 (butène-3 méthyl-4-olide-4)

L'ynamine 24a réagit avec l'α angélicalactone et conduit directement à l'adduit 57 identique au produit de condensation de 56 avec le N,N diéthylaminoacétylène 3a, les rendements sont identiques: 50 %, mais la réaction avec la silylynamine requiert des conditions plus dures. (4 heures de reflux dans l'acétonitrile alors qu'avec l'ynamine 3a la réaction est exothermique dans l'acétonitrile).

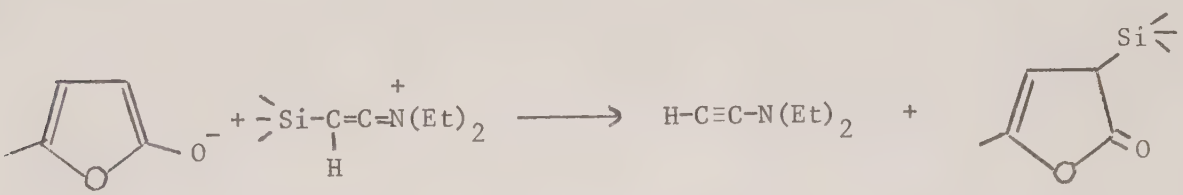
Les résultats obtenus au laboratoire par réaction des ynamines avec l'α angélicalactone montrent que les ynamines sont assez nucléophiles pour attaquer un des hydrogènes en α du carbonyle de la lactone; il y a formation de l'ion cétène imonium de type 58 et de l'énolate de lactone 59.

L'ion cétène imonium subit ensuite une C alcoylation pour conduire à un adduit 60 isomérisable en énaminolactone de type 61 plus stable (7).



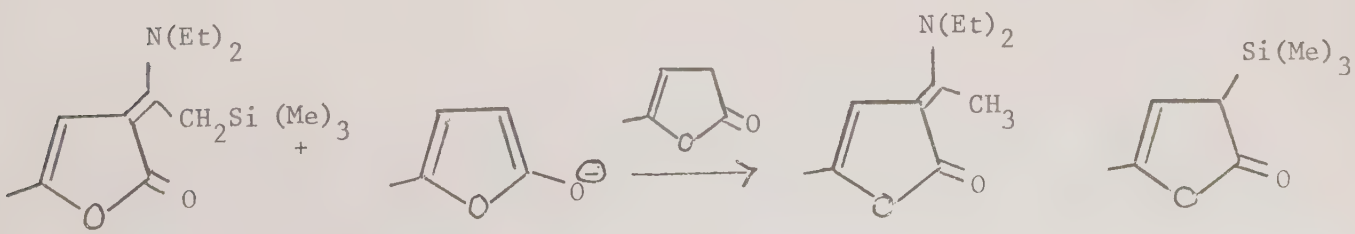
59 58 60 61

Au cours de la réaction de l'angélicalactone avec l'ynamine silylée 24a il s'est donc produit, à un certain stade de la réaction, dans le milieu réactionnel, une substitution d'un hydrogène au radical triméthylsilyle. C'est sans doute l'ion énolate de lactone 59 qui est responsable de la rupture de la liaison carbone-silicium, mais à quel stade de la réaction cette rupture se produit-elle? Il est possible qu'elle ait lieu à partir de l'ion cétène imonium de type 58 ($R=Si(Me)_3$) dans ce cas, il y a formation de l'ynamine vraie 3a qui engendrée in situ peut réagir avec une deuxième mole de lactone 56.



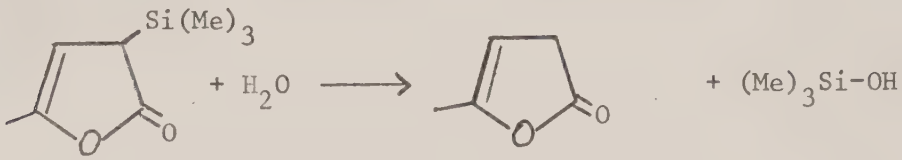
59 58 3a 62

Il n'est pas exclu néanmoins que la rupture de la liaison carbone-silicium ait lieu sur l'adduit de type 60. L'attaque par l'ion énolate de l'atome de silicium de 60 conduit à la formation de lactone silylée 62. L'angélicalactone peut fournir le proton nécessaire à la formation de l'adduit 57



60 59 57 62

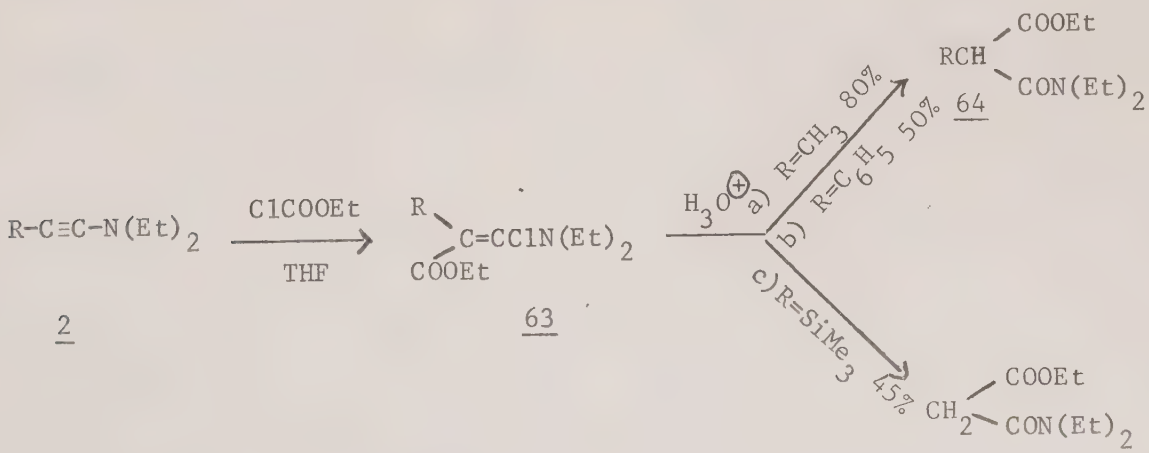
Dans ces deux hypothèses, la réaction requiert un excès d'α angélicalactone et s'accompagne de la formation de la lactone silylée 62. Cette dernière a été identifiée par résonance magnétique nucléaire. Elle est extrêmement hydrolysable, on constate, en effet, que les signaux caractéristiques disparaissent progressivement sur le spectre de RMN d'une solution qui séjourne au contact de l'air.



62 56

2°) Acylation de la N,N diéthylsilylynamine 24a par le chlorocarbonate d'éthyle: Comparaison avec l'acylation par ClCOOEt des ynamines de type 2: $R-C\equiv C-N(Et)_2$ ($R=\phi$, $R=CH_3$)

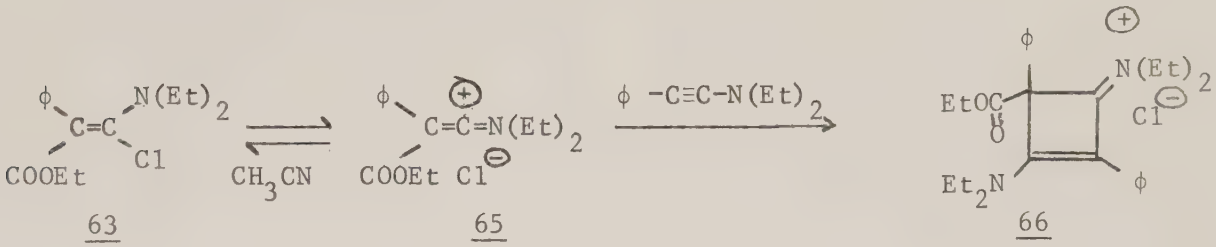
L'acylation des ynamines par les esters nécessite l'emploi d'un catalyseur acide (8), avec les chlorures d'acides tels que le phosgène, la réaction est rapide (9). Nous constatons de même que la méthylynamine se condense avec un chlorure d'acide mixte de l'acide carbonique, le chlorocarbonate d'éthyle, de façon exothermique dans l'éther; le rendement en β carbéthoxyamide de type 64 obtenu après hydrolyse est de 80 %.



2 63

Avec la phénylynamine ou la triméthylsilylynamine, moins réactives que le N,N diéthylaminopropyne, si l'on conduit la réaction dans un solvant plus polaire comme l'acétonitrile, les rendements en adduit de type 64 sont limités par une réaction concurrente. En effet, l'adduit de type 63 est en équilibre avec le sel 65 et cet équilibre

est très déplacé dans l'acétonitrile vers la formation du sel 65. L'ion cétène imonium 65 peut réagir avec une deuxième molécule d'ynamine pour conduire au sel cyclobuténique 66 ou cyanine.

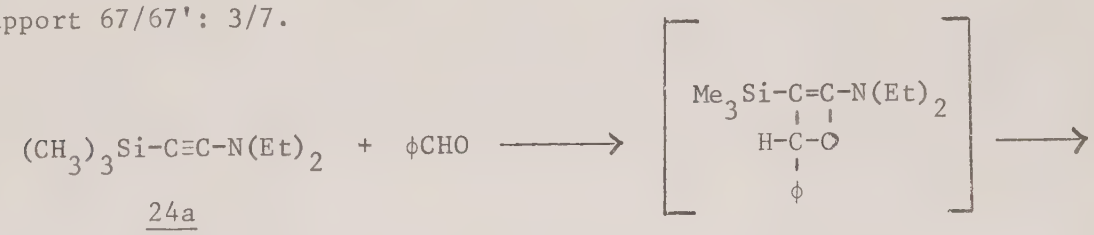


63 65 66

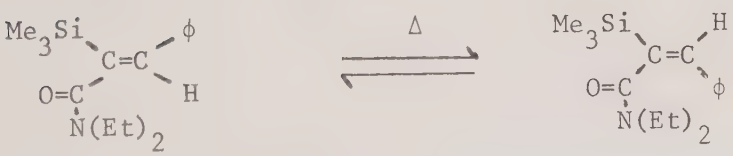
3°) Réactions de cycloaddition des ynamines silylées

a) Condensation de 24a avec le benzaldéhyde

La réaction de l'ynamine silylée 24a avec le benzaldéhyde est rapide en présence de bromure de magnésium et conduit quantitativement à l'amide cinnamique 67 de configuration Z, avec la même sélectivité que celle qui a été observée à partir des ynamines substituées par un radical alcoyle (10). L'amide 67 s'isomérise à la chaleur et l'on obtient par distillation un mélange d'isomères Z et E (Rendement global 75 %) rapport 67/67': 3/7.



24a

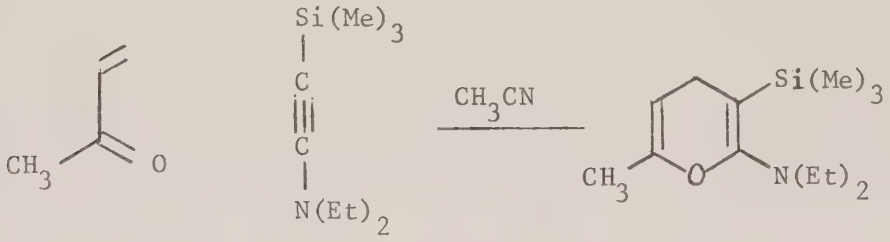


67 67'

Après chromatographie sur colonne d'alumine du mélange 67 et 67' on recueille l'isomère E pur 67'.

b) Condensation de 24a avec la méthylvinylcétone

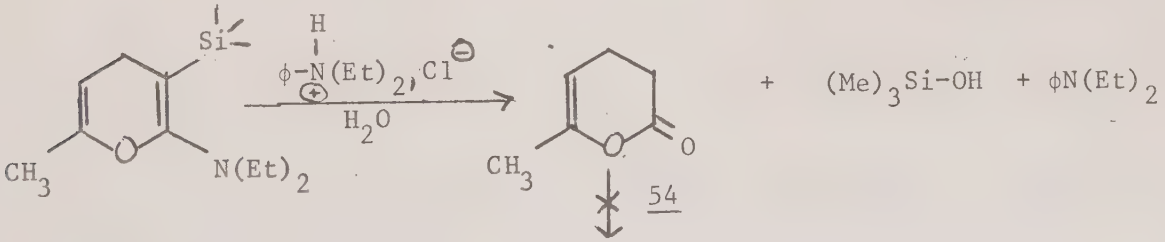
Alors que le N,N diéthylaminopropyne réagit avec la méthyl-vinylcétone à température ordinaire dans l'éther, avec l'ynamine silylée 24a la condensation doit être conduite à reflux de l'acétonitrile. On observe néanmoins la formation du même type d'adduit, le pyranne silylé 53 (Rdt 65 %) résultant d'une cycloaddition 2 + 4. Le pyranne 53 est un liquide incolore, extrêmement sensible à l'oxydation, qui noircit instantanément au contact de l'air.

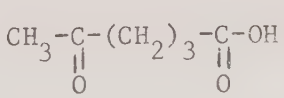


24a 53

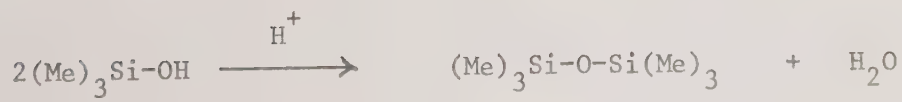
Le pyranne est hydrolysé en pentène-4 méthyl-5 olide-5 54 par une solution aqueuse de chlorhydrate de N,N diéthylaniline (pH initial 4). Dans ces conditions (milieu faiblement acide et température ordinaire) il n'y a pas d'ouverture de la lactone d'énol 54 en céto-acide 68.

La nécessité d'éliminer successivement le triméthyl silanol par évaporation (pour éviter la formation en milieu acide d'éther 69 difficilement séparable de la lactone) puis la diéthylaniline par lavage à l'acide dilué, limite le rendement en lactone purifiée (25 %).





68

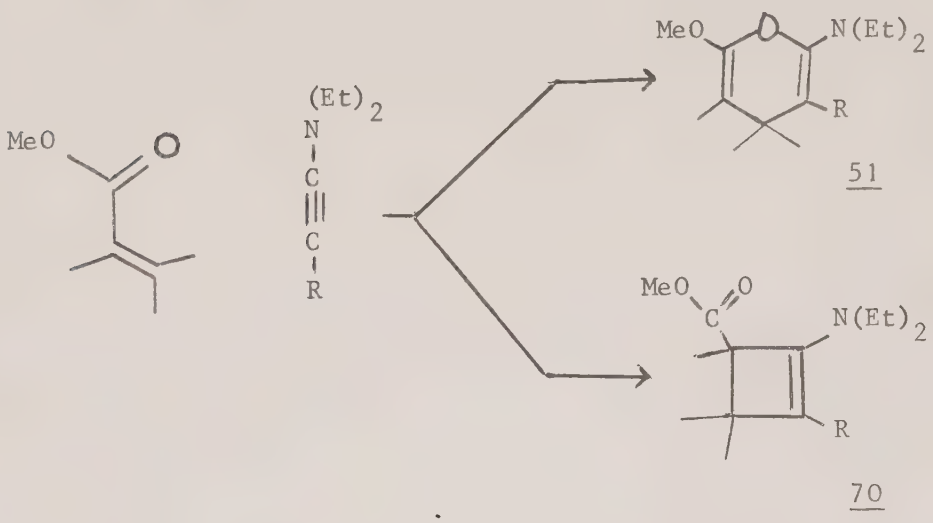


69

II - Action du N,N diéthylaminopropyne sur le sorbate de méthyle

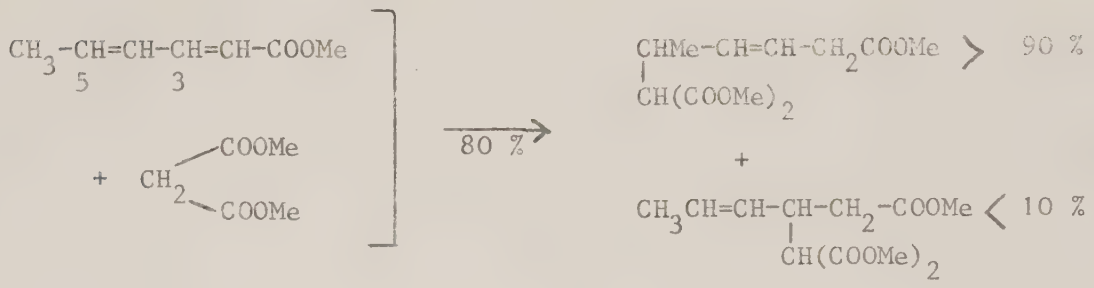
A) Introduction

La cycloaddition des ynamines avec les esters α,β insaturés a été étudiée au laboratoire (11). Cette étude a montré que l'attaque de l'ynamine se porte sur la double liaison carbone-carbone, plutôt que sur le carbonyle de la fonction ester. Cette attaque est suivie, comme dans le cas des énones, d'une hétérocyclisation (cycloaddition de type 2 + 4) conduisant à l'amino γ-pyranne de type 51, mais elle est accompagnée cette fois d'une carbocyclisation (cycloaddition de type 2 + 2) conduisant à l'aminocyclobutène de type 70 avec une prédominance de la cycloaddition 2 + 4.



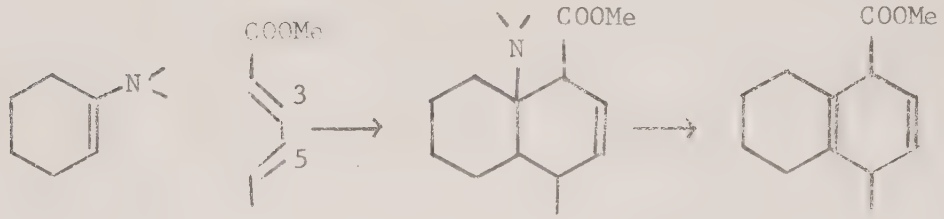
L'attaque de l'ynamine 71 sur un ester diénique conjugué comme le sorbate de méthyle 72 peut se porter à priori soit sur le carbone 5 (carbone terminal) soit sur le carbone 3 du sorbate. Si on se réfère aux exemples déjà décrits de réactions d'addition d'un réactif nucléophile sur le sorbate de méthyle, on constate que les adduits obtenus résultent presque exclusivement d'une attaque du carbone terminal du diène électrophile (addition 1-6). En particulier dans le cas de

l'addition selon Michaël du malonate de méthyle sur le sorbate de méthyl il se forme pour 90 % d'adduit résultant de l'addition 1-6, seulement 10 % d'adduit résultant d'addition 1-4 (12)



Mais étant donné le caractère réversible de cette réaction, on ne peut rien conclure sur les vitesses comparées de l'attaque du carbone 3 ou du carbone 5 du sorbate par l'ion énolate.

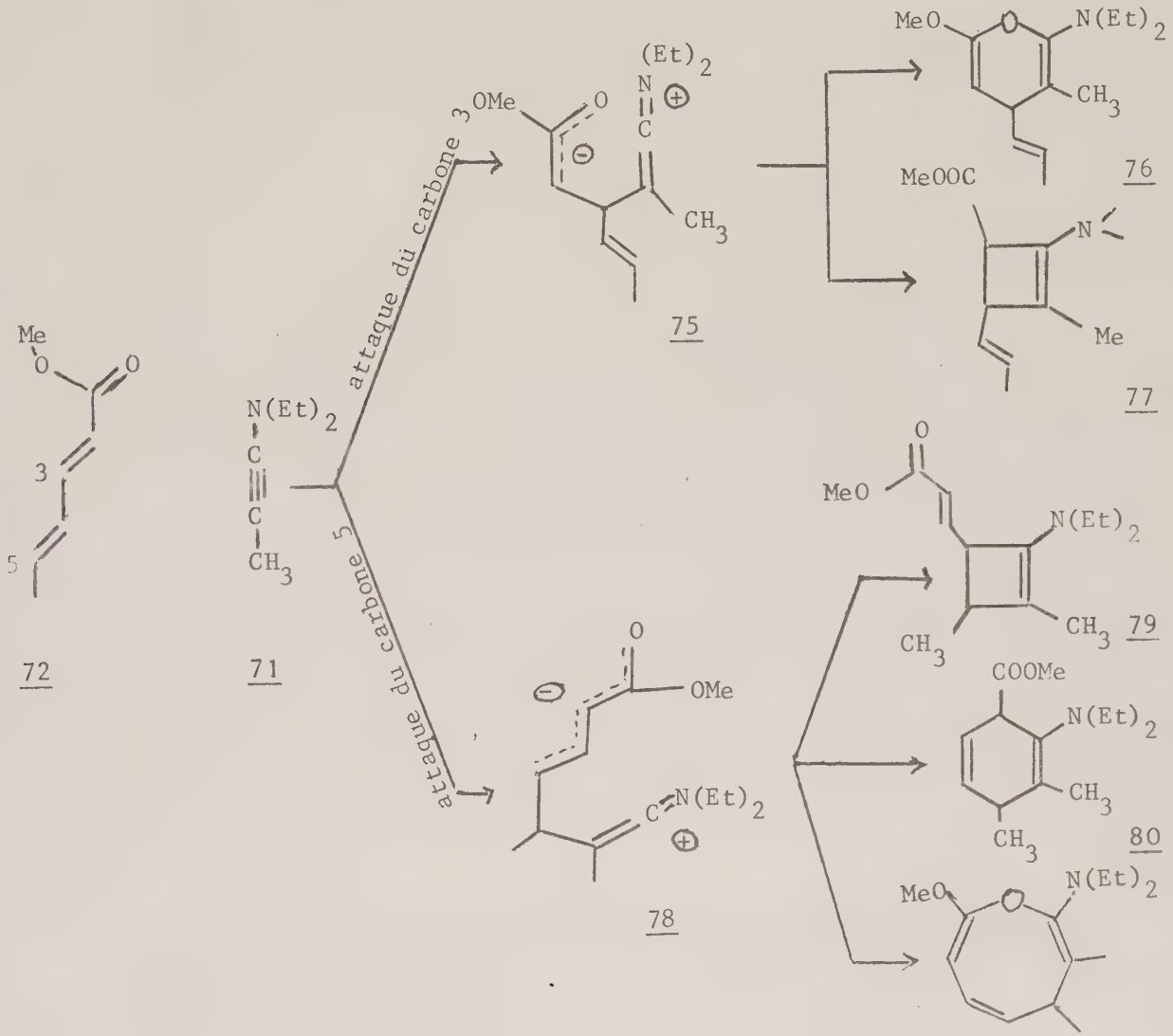
Les énamines pour leur part se comportent comme des diénophiles vis à vis du sorbate (13). Le produit de la réaction est l'aminocyclohexène de type 73 résultant d'une cycloaddition 2 + 4 qui peut évoluer par perte d'amine en cyclohexadiène 74.



72 73 74

La réaction du sorbate avec les ynamines peut être concertée mais nous pensons que la polarité des réactifs rend plus vraisemblable la présence d'ions dipolaires intermédiaires. La formation de produits différents est possible. L'attaque par l'ynamine du carbone 3 du sorbate conduirait à l'ion bipolaire 75 à partir duquel peuvent se former l'amino γ-pyranne 76 et éventuellement l'aminocyclobutène 77.

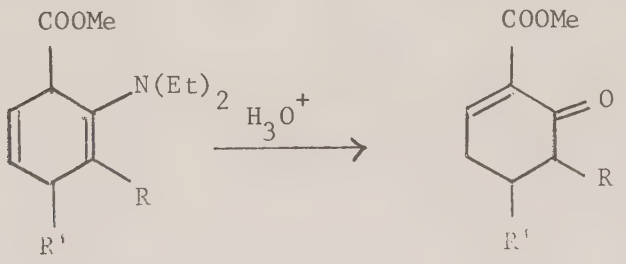
L'attaque du carbone 5 du sorbate donnerait, quant à elle, l'ion bipolaire 78 qui peut engendrer l'aminocyclobutène 79 (cycloaddition 2 + 2) et l'aminocyclohexadiène 80 (cycloaddition 2 + 4). Une cycloaddition de type 2 + 6 qui conduirait à un hétérocycle à huit chainons est peu vraisemblable.



Les contraintes stériques des intermédiaires ioniques 75 et 78 étant sensiblement identiques, c'est l'ion bipolaire 78 le plus stabilisé par résonance qui doit être le plus stable des deux. Si la formation des ions dipolaires à partir des réactifs est réversible, on doit donc obtenir de façon prépondérante l'ion dipolaire 78. Si cette étape de la réaction n'est pas réversible, on peut admettre que les états de transition des réactions conduisant aux ions dipolaires 75 et 78 doivent ressembler à ces intermédiaires dipolaires. Dans ce cas, la vitesse de la réaction donnant l'ion dipolaire le plus stable 78 doit être supérieure à celle qui conduirait à 75.

Nous pensions donc que l'addition 1-6 serait favorisée par rapport à l'addition 1-4 et que la cyclisation de type 2 + 4 conduisant à l'aminocyclohexadiène 80 serait elle même favorisée par rapport à la cyclisation de type 2 + 2 conduisant à l'aminocyclobutène 79.

Si tel était le cas, nous pouvions ainsi apporter une nouvelle et intéressante méthode d'annélation. En effet, l'hydrolyse d'adduits de type 80 devrait conduire à des carbéthoxy-2 Δ 2 cyclohexénones qui sont de précieux agents de synthèse.(14)



80

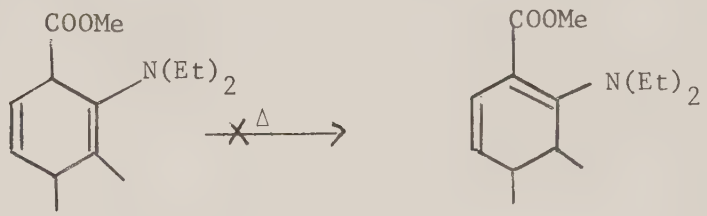
Nous verrons que l'attaque de la méthylynamine sur le sorbate de méthyle se porte en 1-6 uniquement mais qu'elle conduit à un mélange de deux dérivés provenant respectivement d'une cycloaddition 2 + 2 et d'une cycloaddition 2 + 4, dans des proportions qui dépendent du solvant utilisé.

B) Synthèse du carbométhoxy-1 N,N diéthylamino-2 diméthyl-3,4 cyclohexadiène-2,5 80 et du N,N diéthylamino-5, méthyl-6 octatriènoate-2,4,6 de méthyle 81

Nous obtenons un mélange de deux dérivés par action de la méthylynamine sur le sorbate de méthyle, le cyclohexadiène 80 et l'ester triéthylénique conjugué 81

Quand la réaction est conduite dans le tétrahydrofuranne, on obtient 30 % de l'adduit 80, 30 % de 81 et 35 % du mélange équimoléculaire des réactifs de départ même après 48 heures de reflux.

en hexadiène-1,3 à la distillation, isomérisation qui conduirait à un dérivé plus conjugué, mais devrait résulter d'une transposition concertée-1,3 (supra antara).

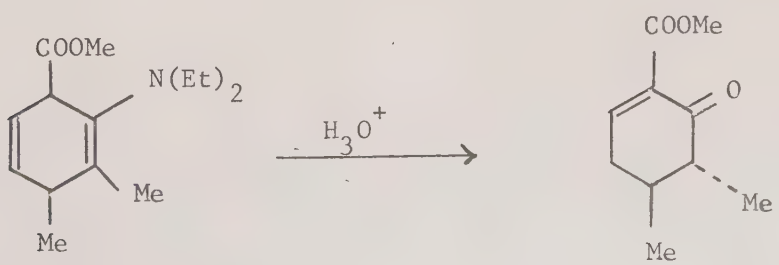


L'adduit 81 est un liquide jaune visqueux, dont l'absorption en ultra-violet est caractéristique d'un dérivé à haut degré de conjugaison (λ max calculé: 342 mn, λ max expérimental 345 mn, ε 30 000). Les données spectrales rendent bien compte des structures proposées respectivement pour les adduits 80 et 81. D'autre part, l'étude chimique confirme ces structures: hydrolyse et aromatisation pour l'hexadiène 80, hydrogénation catalytique pour l'octatriènoate de méthyle 81.

1°) Hexadiène 80: réactivité, détermination de structure

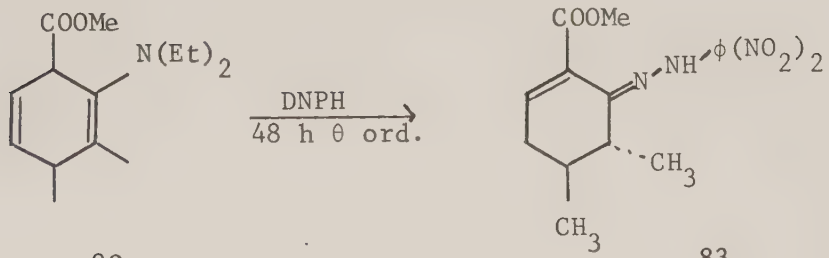
a) Hydrolyse de 80

L'hydrolyse de 80 est lente en milieu acide dilué (20 heures à température ordinaire) et conduit à la cyclohexènone 82.



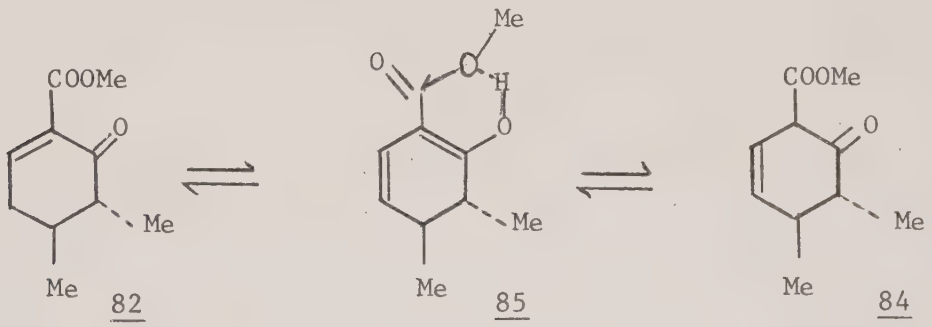
80 82

De même l'action de la dinitrophénylhydrazine sur 80 conduit à la dinitrophénylhydrazone 83 (Rdt 70 %).



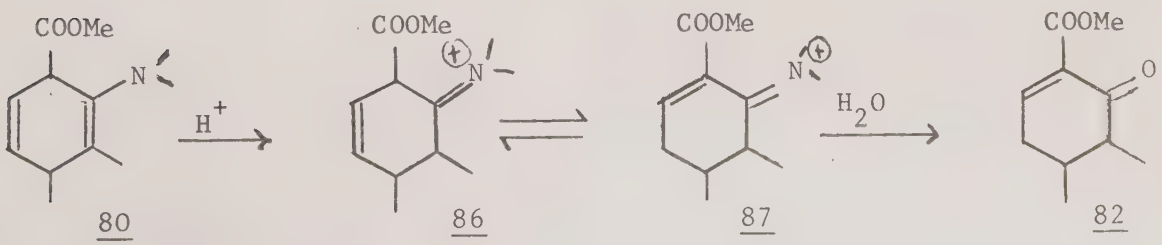
80 83

La cyclohexènone issue de l'hydrolyse de 80 est soluble dans l'eau acide; par extraction de la phase aqueuse, on isole la cétone de structure conjuguée 82 (ainsi qu'en témoigne le spectre de résonance magnétique nucléaire) souillée de polymères. Mais la cyclohexènone 82 s'isomérise thermiquement; par distillation on obtient la cétone 82 accompagnée de cétone déconjuguée 84 en équilibre avec sa forme énolique 85 stabilisée par chélation interne.



82 85 84

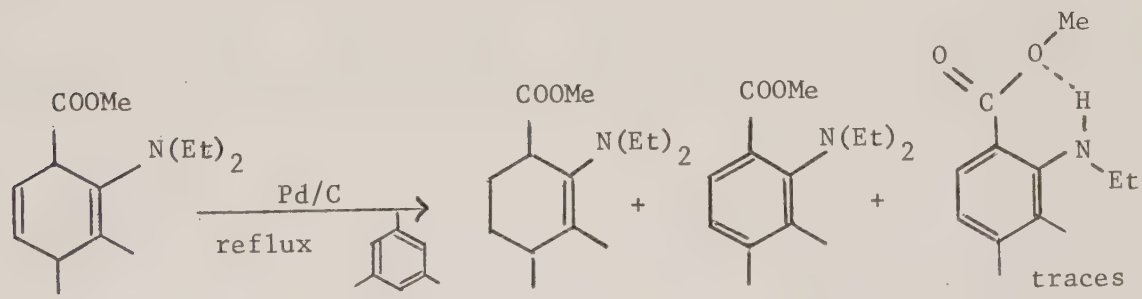
La formation de la cyclohexènone 82 résulte de la protonation de l'énamine 80 en sel d'iminium 86, lequel se conjugue en sel d'iminium 87 avant de subir l'hydrolyse.



80 86 87 82

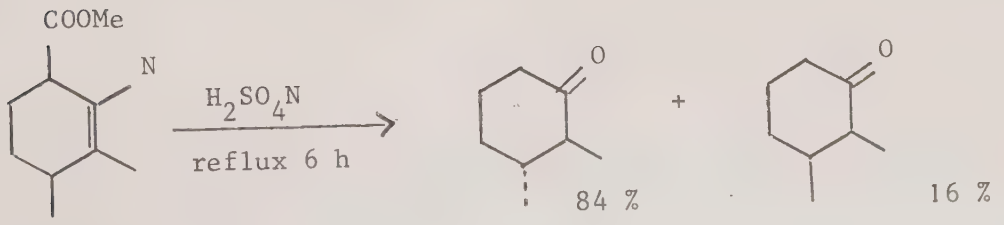
b) Aromatisation de 80

Par chauffage en présence de palladium sur charbon, l'hexadiène 80 subit une réaction de dismutation conduisant au mélange équimoléculaire 50-50 de N,N diéthylamino-1 diméthyl-2,3 carbométhoxy-6 cyclohexène 88 et de N,N diéthylamino-2 diméthyl-3,4 benzoate de méthyle 89 (Rdt global: 80 %).



80 88 89 90

L'hydrolyse de 88 dans l'acide sulfurique N (6 heures à reflux) conduit, après hydrolyse de la fonction ester et décarboxylation du β cétoacide, à la diméthyl-2,3 cyclohexanone 91 (rapport cis/trans 4/21, Rdt 70%) qui a pu être identifiée avec un échantillon, dont la synthèse est figurée dans le schéma A (15).

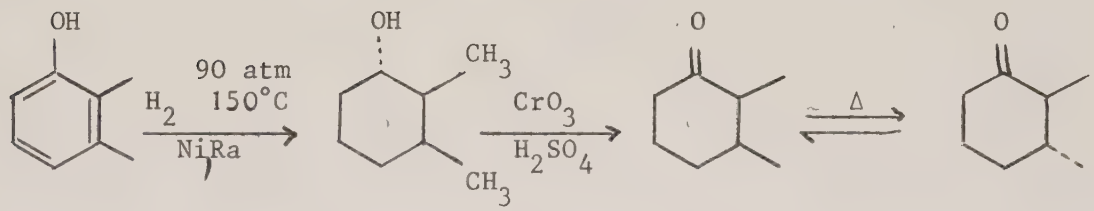


88 91

Au cours de l'hydrolyse du mélange 88 + 89, l'aminobenzoate de méthyle 89, donne un chlorhydrate soluble dans l'eau, ce qui permet après neutralisation de la phase aqueuse d'isoler 89.

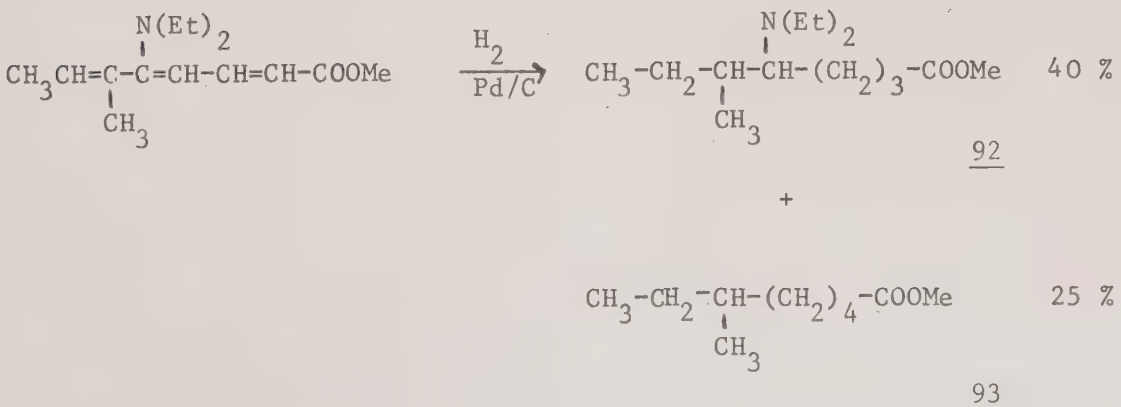
Notons cependant que la formation de 89 au cours de l'aromatisation s'accompagne de celle de traces d'un produit de dégradation de 89, le N éthylamino-2 diméthyl-3,4 benzoate de méthyle 90 qui est sous sa forme chélatée. Les deux aromatiques sont séparés par chromatographie sur plaque de silice.

Schéma A: Synthèse de la diméthyl 2,3 cyclohexanone.



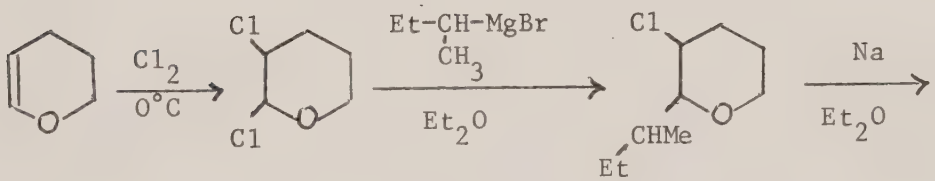
2°) Ester 81: hydrogénation, détermination de structure

L'hydrogénation catalytique poussée de 81 sur palladium 10 % sur charbon en milieu anhydre conduit à l'ester saturé 92 accompagné de son produit d'hydrogénolyse 93.



Les deux dérivés 92 et 93 sont aisément séparés puisque 92 est soluble dans l'acide dilué. Le méthyl-6 octanoate de méthyle 93 a été saponifié en acide méthyl-6 octanoïque, dont l'amide 94 (F 90° C) est identique à l'amide obtenue selon le schéma B (16). Le point de fusion du mélange d'amides d'origine différente ne présente pas de dépression.

Schéma B: synthèse de $CH_3-CH_2-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-(CH_2)_4-CONH_2$



$EtCHMe-CH=CH-(CH_2)_3OH \xrightarrow{H_2/NiRa} CH_3-CH_2-CHMe-(CH_2)_5OH \xrightarrow[H_2SO_4]{KMnO_4}$

$CH_3-CH_2-CHMe-(CH_2)_4COOH \xrightarrow[2)\ NH_4OH]{1)\ SOCl_2} CH_3-CH_2-CHMe-(CH_2)_4-CONH_2$

94

- CONCLUSION -

Les ynamines silylées, bien que moins nucléophiles que leurs homologues carbonés, sont néanmoins capables de réagir avec des agents électrophiles variés, ce qui permet d'incorporer l'atome de silicium dans différentes molécules. La relative fragilité de la liaison carbone-silicium de certains substrats silylés permet, dans différents cas, d'utiliser avantageusement les ynamines silylées à la place des ynamines vraies.

Le N,N diéthylaminopropyne donne exclusivement une réaction d'addition 1-6 avec le sorbate de méthyle. Il y a compétition entre une réaction de cycloaddition 2 + 4 qui conduit à un carbéthoxy-1 amino-2 cyclohexadiène-2,5, hydrolysable en carbéthoxy-2 Δ 2 cyclohexénone et une réaction de cycloaddition 2 + 2 conduisant à un ester triéthylénique conjugué, produit d'ouverture de l'aminocyclobutène initialement formé.

- PARTIE EXPERIMENTALE CHAPITRE III -

I - Réactivité des silylynamines

Rupture de la liaison carbone-silicium des silylynamines 24

Voie 1: soude hydroalcoolique

Voie 2: hydrure de sodium dans l'héxaméthylphosphotriamide

Ynamine 24c: Synthèse du N,N diphénylaminoacétylène 3c

Voie 1: 200 mg de 24c ($0{,}75\ 10^{-3}$ M) sont portés deux heures à reflux avec 80 mg de soude dans une soluion de 5 ml d'éthanol et 1 ml d'eau. Après évaporation de l'alcool et extraction au chloroforme, on obtient 140 mg d'ynamine vraie 3c (Rdt brut 100 %).

Caractéristiques physiques

- Spectre infra-rouge (film)

$\nu_{\equiv C-H}$ 3180 cm^{-1}

$\nu_{C\equiv C}$ 2120 cm^{-1}

- Spectre de Résonance magnétique nucléaire (CCl_4)

$\delta_{\equiv C-H}$ 2,7 ppm (s) 1H

Voie 2: 250 mg de 24c sont agités 1 heure 30 à 100° C avec 50 mg d'hydrure de sodium dans 5 ml d'HMPT. Après hydrolyse à l'eau et extraction, on obtient 150 mg de 3c (Rdt brut 90 %).

Ynamine 24a

Voie 2: 500 mg de 24a sont agités 4 heures à 80° C dans une solution de 50 mg d'hydrure de sodium dans 5 ml d'HMPT. On note l'apparition de polymères. On hydrolyse à -20° C par une solution d'ammoniaque à 20 % et on extrait à l'éther. On obtient 500 mg d'un mélange composé, outre l'HMPT non éliminé dans l'eau, de N,N diéthylaminoacétylène 3a, de N,N diéthylacétamide 55a, de N,N diéthylaminosilylynamine 24a (on évalue par RMN à environ 30 % l'ynamine 24a récupérée)

Hydrolyse des silylynamines 24.

$\geq Si-C\equiv C-N(C_2H_5)_2$ 24a

1 g de 24a est porté à reflux 12 heures dans 5 ml d'eau, on extrait au chloroforme. On obtient 550 mg de N,N diéthylacétamide 55a

E_{11} 65° C Rdt 80 %.

Caractéristiques physiques 55a

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C(=O)-N<}$ 1640 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)

$\delta_{H(CH_3-C(=O))}$ 2 ppm (s) 3H

$\geq Si-C\equiv C-N(CH_3)(C_6H_5)$ 24b et $\geq Si-C\equiv C-N(C_6H_5)_2$ 24c

500 mg d'ynamine 24b ou 24c dissouts dans 5 ml de THF sont agités 1 heure à température ordinaire dans 10 ml d'acide chlorhydrique 10%. On extrait au chloroforme.

24b donne 300 mg d'acétamide 55b (Rdt 90 %) F CCl_4-hex 99° C

-Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)

$\delta_{H(CH_3-C(=O))}$ 1,8 ppm (s) 3H

24c donne 350 mg d'acétamide 55c (Rdt 90 %) F CCl_4-hex 103° C

-Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$)

$\delta_{H(CH_3-C(=O))}$ 2,0 ppm (s) 3H

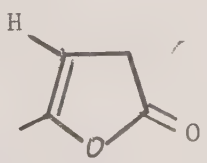
1 g d'ynamine 24c est porté à reflux dans 5 ml de THF et 5 ml d'H_2O: Après 15 heures, on récupère intégralement l'ynamine 24c.

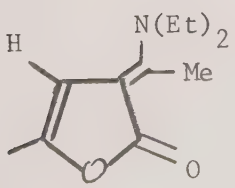
Condensation de 24a avec l'α angélicalactone 56: synthèse du méthyl-4 (N,N diéthylamino-1' éthylidène)-2 butène-3 olide-4 57

Sous azote, 3,4 g (0,02 M d'ynamine 24a en solution dans 8 ml d'acétonitrile sont additionnés à 4 g (0,04 M) d'α angélicalactone 56 dans 8 ml d'acétonitrile. Après 4 heures de reflux, l'ynamine 24a a été totalement consommée (Infra-rouge: $\nu_{C\equiv C}$ 2140 cm^{-1})

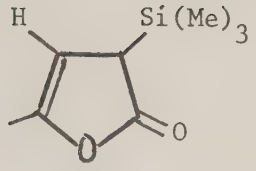
L'huile obtenue après évaporation de l'acétonitrile , A, est un mélange des trois lactones 56 <10 %, 57 environ 55 %, 62 environ 35 %. La composition de A est établie par RMN en se référant à l'intégration des protons vinyliques respectifs des trois lactones d'énol.

- Spectre de résonance magnétique nucléaire de A (CCl_4)

56  δ_H 5,1 ppm

57  δ_H 5,75 ppm

62



δ_H 4,85 ppm

Adduit 57

Par évaporation de A sous 0,1 mm jusqu'à 60° C, on élimine l'angélicalactone 56 et la lactone silylée 62. Le mélange piégé (1,5 g) contient outre les lactones 56 et 62 attendues, du triméthyl silanol qui provient de l'hydrolyse à l'humidité atmosphérique de 62 en 56

L'huile résiduelle souillée de polymères est chromatographiée sur 80 g d'alumine standardisée II,III. (élution lente par le mélange tétrachlorure de carbone/éther: 9/1). Après deux recristallisations des cristaux obtenus dans le mélange acétate d'éthyle-hexane, on obtient 2 g d'adduit 57: F 55° C, Rdt 50 %.

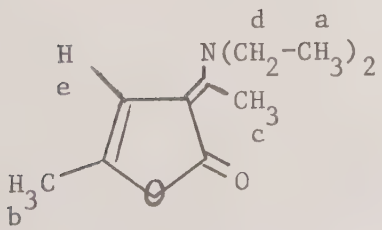
Il n'y a pas de dépression du point de fusion du mélange de ces cristaux avec un échantillon préparé selon (7); les spectres infra-rouge et résonance magnétique nucléaire sont identiques.

Caractéristiques physiques 57

- Spectre infra-rouge (CCl_4)

$\nu_{C=O}$	1710 cm^{-1}	pic très intense
$\nu_{C=C}$	1640 cm^{-1}	
	1550 cm^{-1}	

- Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha}	1,3 ppm	(t)	6H	
δ_{Hb}	2,05 ppm	(d)	3H	J 1 Hz
δ_{Hc}	2,6 ppm	(s)	3H	
δ_{Hd}	3,3 ppm	(q)	4H	
δ_{He}	5,75 ppm	(q)	1H	J 1 Hz

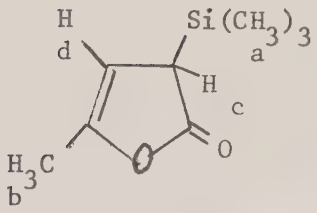
Lactone silylée 62.

Caractéristiques physiques.

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C=O}$ 1765 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha}	0,3 ppm	(s)	9H	
δ_{Hb}	2,2 ppm	(d)	3H	J 1Hz
δ_{Hc}	2,8 ppm	(d)		J 3Hz
δ_{Hd}	4,85 ppm	(d)	1H	J 3Hz

Acylation des ynamines 2: $R-C\equiv C-N(C_2H_5)_2$ par le chlorocarbonate d'éthyle, ClCOOEt: synthèse des β carbéthoxyamides 64

La réaction est conduite dans un dicol équipé d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant, avec agitation magnétique, en atmosphère d'azote sec.

$R = CH_3$

On additionne doucement 2,2 g de chlorocarbonate (0,02 M) dans 10 ml de THF à 2,2 g d'ynamine 2a (0,02 M) dans 10 ml de THF. La réaction est exothermique; le reflux est maintenu une heure puis on hydrolyse à 0° C avec 10 ml d'HCl 5 %. L'agitation est poursuivie 1 heure et on extrait au chloroforme.

On recueille par distillation 3,1 g d'adduit 64a

E_{12} 136° C Rdt: 78 %.

Analyse: $C_{10}H_{19}NO_3$ M = 201,26

Calc. %:	C	59,75		H	9,51	N	6,96
Tr.	:	60,04			9,01		7,20

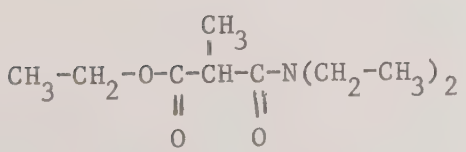
Caractéristiques physiques

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C-N<}$ (C=O) 1640 cm^{-1}

ν_{C-O} (C=O) 1740 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



1,3 ppm, multiplet, 12H

3,35 ppm, 2 quadruplets, 5H

4,1 ppm, (q) 2H

R = C_6H_5

1°) Condensation dans le THF

2,3 g (0,013 M) d'ynamine 2b dans 5 ml de THF sont additionnés à 1,65 g (0,015 M) de chlorocarbonate dans 5 ml de THF, le mélange est porté 5 heures à reflux puis hydrolysé par 10 ml d'HCl 5 %. Après extraction au chloroforme et évaporation du solvant, on obtient 3,25 g d'un mélange de N,N diéthylphénylacétamide:40 % (produit d'hydrolyse de 2b) et de β carbéthoxyacétamide 64b: 60 % (dosage RMN)

Après deux distillations, on obtient 64b pur $E_{0,02}$ 110°C

Analyse: $C_{15}H_{21}NO_3$ M = 263,326

Calc. % :	C	68,45	H	8,05
Tr. :		68,54		8,21

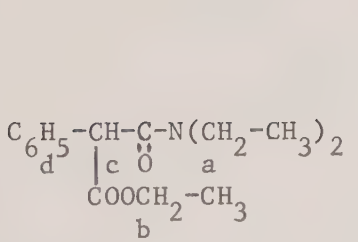
Caractéristiques physiques 64b

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C-N<}$ (C=O) 1640 cm^{-1}

ν_{C-O-} (C=O) 1735 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$)



	1,1 ppm , multiplet,	9H
δ_{Ha}	3,2 ppm, (q)	4H
δ_{Hb}	4,1 ppm (q)	2H
δ_{Hc}	4,65 ppm (s)	1H
δ_{Hd}	7,25 ppm (s)	5H

2°) Condensation dans CH_3CN: Synthèse de la cyanine 66

3,5 g (0,02 M) de 2b et 2,4 g de ClCOOEt (0,025 M) dans 15 ml de CH_3CN sont agités 1 heure à reflux; il n'y a plus d'ynamine 2b (IR $\nu_{C\equiv C}$ 2220 cm^{-1}). L'acétonitrile est évaporé puis on hydrolyse par 10 ml d'HCl 5 % à 0°C. Par extraction à l'éther on obtient 2 g de 64b

$E_{0,05}$ 115° C Rdt 40%.

Par extraction au chloroforme, on obtient après évaporation du chloroforme une huile jaune. Par addition d'éther anhydre puis filtration des cristaux formés, on obtient 2,8 g de cyanine 66 (Rdt brut par rapport à l'ynamine: 60 %).

La cyanine 66 très hygroscopique est recristallisée deux fois dans l'éther.

F 158° C

Analyse: $C_{27}H_{35}O_2N_2Cl$ M = 455

Calc. %:	C	71,27	H	7,75	N	6,16	Cl	7,79
Tr. :		71,30		7,83		6,36		8,01

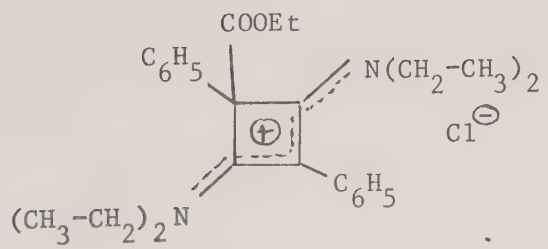
Caractéristiques physiques 66

- Spectre infra-rouge ($CHCl_3$)

ν_{C-O-} (C=O) 1735 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1570 cm^{-1} (intense)

- Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$)



1	ppm	(m)	12H
1,5	ppm	(t)	3H
3,3	ppm	(q)	8H
4,6	ppm	(q)	2H
7,4	ppm	(m)	10H

R = Si(Me)$_3$

1°) Condensation dans le THF

2 g d'ynamine 24a (0,012 M) et 1,3 g de ClCOOEt (0,012 M) sont portés à reflux 1 heure dans 20 ml de THF sec. Après hydrolyse par 10 ml d'HCl 5 % et extraction à l'éther, on obtient par distillation 1 g de carbéthoxyamide 64c

E_{12} 135° C Rdt: 45 %.

Analyse: $C_9H_{17}NO_3$ M = 187,23

Calc. %:	C	57,75	H	9,15	N	7,48
Tr. :		57,27		9,30		7,13

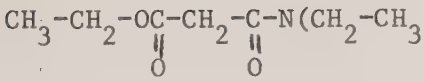
Caractéristiques physiques 64c

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C-N<}$ (C=O) 1640 cm^{-1} intense

ν_{C-O-} (C=O) 1740 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



1,3 ppm, multiplet, 9H

3,3 ppm (q) 6H
3,25 ppm (s)

4,1 ppm (q) 2H

2°) Condensation dans l'acétonitrile

Le mélange de 24a et ClCOOEt est porté 2 heures à reflux dans 20 ml de CH_3CN, il ne reste que des traces d'ynamine 24a ($\nu_{C\equiv C}$ 2140 cm^{-1}) après hydrolyse et extraction à l'éther on recueille par distillation 1 g de 64c.

$E_{0,1}$ 85° C Rdt: 45 %

N.B. - Les β carbéthoxyamides 64a, 64b, et 64c ont été comparés avec des échantillons authentiques préparés à partir du méthylmalonate d'éthyle, du phénylmalonate d'éthyle et du malonate d'éthyle, respectivement. Les spectres infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire sont identiques.

Condensation de l'ynamine 24a avec le benzaldéhyde

5 g de 24a (0,03 M) dans 10 ml d'éther sec sont additionnés sous azote à 3,3 g (0,03 M) de benzaldéhyde en présence de 0,01 M de bromure de magnésium dans 25 ml d'éther.

Après deux heures trente de reflux, il n'y a plus d'ynamine 24a ($\nu_{C\equiv C}$ 2140 cm^{-1}) et le mélange est hydrolysé à 0° C par 50 ml d'eau. On extrait à l'éther; après évaporation des produits légers, sous 12 mm jusqu'à 50° C on obtient 8,2 g d'amide cinnamique 67 (Rdt brut 100 %), isomère Z pur d'après le spectre de résonance magnétique nucléaire.

Par distillation, on obtient 6,2 g du mélange 67: 30 % 67': 70 %.

$E_{0,1}$ 112-113° C Rdt: 75 %

Ce mélange est chromatographié sur colonne d'alumine standardisée II,III. On obtient par élution à l'hexane 67' pur. $E_{0,1}$ 110° C

Analyse: $C_{16}H_{25}NOSi$ M = 275

Calc. %:	C	69,75	H	9,14	N	5,085
Tr. :		69,76		9,13		5,21

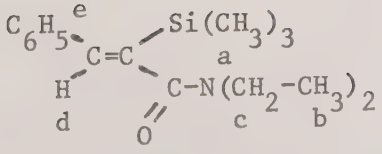
Spectre de masse M^+ 275

Caractéristiques physiques

- Spectre infra-rouge (pur)

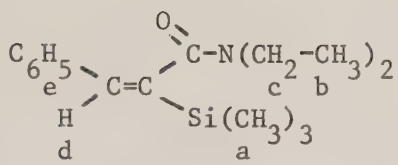
$\nu_{C-N<}$ (C=O) 1615 cm^{-1}, décrochement à 1590 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4) 67



δ_{Ha}	0 ppm	(s)	9H
δ_{Hb}	1,15 ppm	(t)	6H
δ_{Hc}	3,35 ppm	(q)	4H
δ_{Hd}	7,05 ppm	(s)	1H
δ_{He}	7,2 ppm	(s)	5H

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4) 67'



δ_{Ha} 0,2 ppm (s) 9H

δ_{Hb} 0,65 et 1,05 ppm (2 t) 6H

δ_{Hc} 3 et 3,3 ppm (2 q) 4H

δ_{Hd} 6,6 ppm (s) 1H

δ_{He} 7,2 ppm (m) 5H

Condensation de l'ynamine 24a avec la méthylvinylcétone: Synthèse du pyranne silylé 53

On porte pendant 4 heures à reflux 17 g d'ynamine 24a (0,1 M) et 10 g de méthylvinylcétone (0,14 M) dans 20 ml d'acétonitrile.

Par distillation, on recueille 15 g de pyranne 53.

$E_{0,2}$ 60° C Rdt: 65 %

Le pyranne 53 est un liquide incolore, qui noircit instantanément au contact de l'oxygène de l'air.

Analyse: $C_{13}H_{25}NOSi$ M = 243,40

Calc. %:	C	64,15	H	10,35	N	5,75
Tr.	:	66,6		8,6		6,0

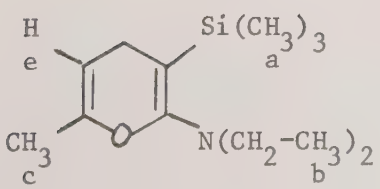
Caractéristiques physiques

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C=C-H}$ 3060 cm^{-1}

$\nu_{C=C-O}$ 1710 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 0,2 ppm (s) 9H

δ_{Hb} 1,2 ppm (t) 6H

δ_{Hc} 1,75 ppm (d) 3H J 1 Hz

2,9 ppm (m) 6H

δ_{He} 4,4 ppm (m) 1H

Hydrolyse du pyranne 53: synthèse du pentène-4 méthyl-5 olide-5 54:

On additionne goutte à goutte 12 g d'amino γ-pyranne 53 (0,05 M) dans 10 ml de THF à une solution de 10 g de chlorhydrate de diéthyl-aniline (0,055 M) dans 30 ml d'eau sous forte agitation.

Le pH initial de la solution aqueuse est de 4. La réaction est exothermique: la température du milieu monte de 20 à 35° C. On agite une heure puis on extrait à l'éther.

On élimine le triméthylsilanol de la phase organique par évaporation sous vide (E_{12} 20-25° C). Après distillation du résidu, on recueille 8 g d'un mélange 50-50 de pentènolide 54 et de diéthyl-aniline . E_{12} 80-100° C.

La diéthylaniline est extraite du mélange organique qui a été dilué par 10 ml d'éther, par lavage avec une solution d'acide chlorhydrique 1 %. La phase organique est lavée à l'eau, séchée, l'éther évaporé.

Par distillation, on recueille 1,4 g de pentènolide 54 pur.

E_{15} 75° C Rdt: 25 %.

Analyse: $C_6H_8O_2$

Calc. %:	C	64,3	H	7,2
Tr.	:	64,5		7,2

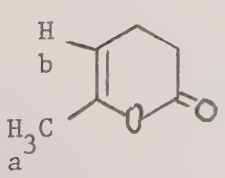
Caractéristiques physiques 54

- Spectre infra-rouge (pur)

ν_{C-O} (C=O) 1760 cm^{-1} intense

$\nu_{C=C-O}$ 1700 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 1,9 ppm (d) 3H J 1 Hz

δ_{Hb} 4,95 ppm (m) 1H

II - Action du N,N diéthylaminopropyne sur le sorbate de méthyle

Synthèse du carbométhoxy-1 N,N diéthylamino-2 diméthyl-3,4 cyclohexadiène-2,5 80 et du N,N diéthylamino-5 méthyl-6 octatriènoate-2,4,6 de méthyle 81.

Solvant: tétrahydrofuranne

Un mélange de 12,2 g (0,11 M) de diéthylaminopropyne et 12,6 g (0,1 M) de sorbate de méthyle sont portés à reflux 48 heures dans 20 ml de THF sec, en atmosphère d'azote sec.

Le THF est évaporé. Après distillation et rectification des fractions intermédiaires, on recueille:

- mélange (50-50) sorbate + ynamine: 8,8 g E_{20} < 80° C Rdt 35 %
- cyclohexadiène-2,5 80 : 7,1 g $E_{0,03}$ 67-8°C Rdt 30 %
- octatriènoate de méthyle 81 : 7 g $E_{0,03}$ 106-110°C Rdt 30%

Solvant: acétonitrile

11 g d'ynamine (0,1 M) et 12,6 g de sorbate (0,1 M) sont portés 15 heures à reflux dans 15 ml de CH_3CN. On obtient

- mélange sorbate + ynamine : 1 g Rdt 4 %
- aminocyclohexadiène 80 : 3 g Rdt 12 %
- octatriènoate de méthyle 81 : 12,3 g Rdt 50 %
- polymères : 4 g

Aminocyclohexadiène 80: $E_{0,03}$ 67-68° C

Analyse: $C_{14}H_{23}NO_2$ M = 237,3

Calc. %: C	70,85	H 9,76	N 5,91
Tr. :	71,03	10,01	5,91

Caractéristiques physiques

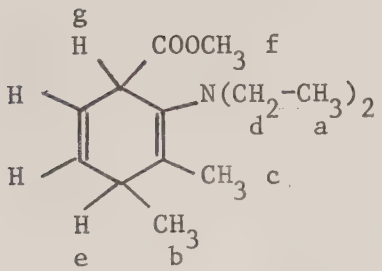
- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OMe}$ 1740 cm^{-1}

- Spectre ultra-violet (cyclohexane)

λ_{max} 247 nm ε 1 800

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 1 ppm (t) 6H J_{ad} 7 Hz

δ_{Hb} 1,2 ppm (d) 3H J_{eb} 7 Hz

δ_{Hc} 1,8 ppm (s) 3H

$\delta_{Hd\ et\ He}$ 2,7 ppm (m) 5H

δ_{Hf} 3,6 ppm (s) 3H

δ_{Hg} 3,8 ppm (m) 1H déplacé à 4 ppm dans C_6D_6

5,7 ppm (m) 2H

- Spectre de masse M/e 237

Octatriènoate de méthyle 81: $E_{0,03}$ 106-110° C

Analyse: $C_{14}H_{23}NO_2$ M = 237,3

Calc. %:	C	70,85	H	9,76	N	5,91
Tr. :		70,72		10,05		5,83

Caractéristiques physiques

- Spectre infra-rouge (pur)

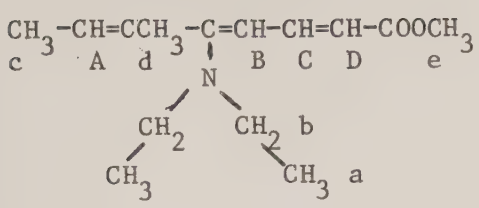
$\nu_{C=C}$ 1600 cm^{-1}

$\nu_{C(=O)-OMe}$ 1700 cm^{-1}

- Spectre ultra-violet (cyclohexane)

λ_{max} 345 nm ε 29 600

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 1,1 ppm (t) 6H

$\delta_{Hc \text{ et } Hd}$ 1,8 et 1,9 ppm (m) 6H

δ_{Hb} 3,2 ppm (q) 4H

δ_{He} 3,6 ppm (s) 3H

δ_{HB} 5,05 ppm (d) 1H J_{BC} 11 Hz

δ_{HD} 5,3 ppm (d) 1H J_{DC} 15 Hz (couplage trans)

δ_{HA} 5,3 à 5,6 ppm (m) 1H

δ_{HC} 7,2 ppm doublet dédoublé 1H

- Spectre de masse M/e 237

Etude chimique du carbométhoxy-1 N,N diéthylamino-2 diméthyl-3,4 cyclohexadiène-2,5 80

Hydrolyse de 80

Une solution de 2 g de 80 dans 40 ml d'acide sulfurique 5 % est agitée 20 heures à température ambiante, la solution reste jaune pâle et homogène. On extrait au chloroforme. Après évaporation du chloroforme on obtient 1,5 g d'une huile jaune.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire de ce brut est caractéristique de la Δ 2 carbométhoxy-2 diméthyl-5,6 cyclohexénone 82 (RMN CCl_4, $\delta_{H-C=C}$ 7,4 ppm)

Par distillation, on recueille 650 mg d'un mélange de Δ 2 cyclohexènone 82: 40 % et de carbométhoxy-2 Δ 3 diméthyl-5,6 cyclohexènone 84: 60 % (84 provient de l'isomérisation thermique de 82) $E_{0,05}$ 50-70° C Rdt global: 45 %

Il reste un résidu polymérisé.

La composition du distillat est établie par RMN par référence aux signaux vinyliques (voir caractéristiques physiques de 84)

La Δ 3 cyclohexènone est partiellement sous la forme énolique 85: le distillat donne une coloration violette avec une solution de chlorure ferrique dans l'éthanol.

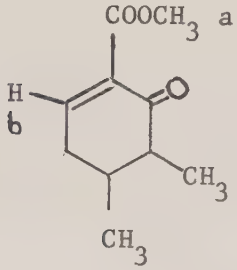
Caractéristiques physiques:

Δ 2 cyclohexénone 82

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C=O}$ 1690 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 3,75 ppm (s) 3H

δ_{Hb} 7,4 ppm (t) 1H J 3 Hz

Δ 3 cyclohexénone 84 + forme énolique 85

- Spectre infra-rouge (pur)

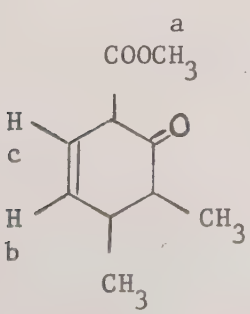
$\nu_{C=C-OH}$ 1620 cm^{-1}

ν_{C-OMe} (O) chelaté 1640 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1}

ν_{C-OMe} (O) 1735 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 3,8 ppm (s) 3H

δ_{Hb} 5,2 ppm doublet dédoublé 1H

J_{bc} 10 Hz

δ_{Hc} 6,15 ppm doublet dédoublé 1H

2,4 dinitrophénylhydrazone 83

300 mg de cyclohexadiène 80 sont agités 48 heures à température ordinaire dans 20 ml de solution alcoolique fraichement préparée de 2,4 dinitrophénylhydrazine. Le précipité rouge formé est filtré. On obtient après recristallisation dans l'éthanol 300 mg de dinitrophénylhydrazone 83, vraisemblablement trans.

F C_2H_5OH 154 ° C Rdt 70 %

Analyse: $C_{16}H_{18}N_4O_6$ M = 362

Calc. %: C 53,03	H 5,01	N 15,47
Tr. : 53,12	5,55	15,48

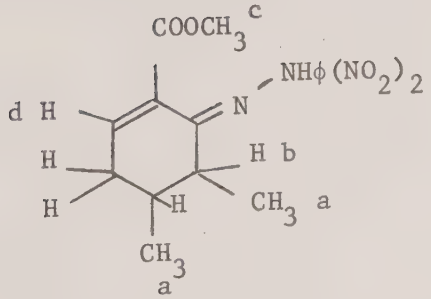
Caractéristiques physiques

- Spectre infra-rouge ($CHCl_3$)

$\nu_{C=N}$ et $\nu_{C=C}$ 1590 cm^{-1}, 1615 cm^{-1}

ν_{C-OMe} (C=O) 1730 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 2 d superposés à 1,1 ppm 6H

massif centré à 2,3 ppm 3H

δ_{Hb} 3 ppm (m) 1H

δ_{Hc} 3,9 ppm (s) 3H

δ_{Hd} 6,9 ppm (t) 1H

Chauffage du cyclohexadiène 80 sur palladium sur charbon

Solvant: xylène:

On porte 4,5 g (0,04 M) de cyclohexadiène 80 15 heures à reflux dans 30 ml de xylène sec (E 140° C), en présence de 450 mg de palladium sur charbon 10 %. Après filtration, puis évaporation du xylène, on obtient 4 g (Rdt global 80 %) d'un mélange A de N,N diéthylamino-1 diméthyl-2,3

carbométhoxy-6 cyclohexène 88: 50 % et de N,N diéthylamino-2 diméthyl-3,4 benzoate de méthyle 89: 50 % (dosage RMN) et de traces de N éthylamino-2 diméthyl-3,4 benzoate de méthyle 90 .

Mélange A: $E_{0,3}$ 60-90° C

Les dérivés 88 et 89 sont difficiles à séparer par distillation. On peut les séparer par chromatographie gazeuse préparative (appareil Carlo Erba, colonne SE 30 20%; four 210° C, détecteur 250° C, injecteur 290° C). L'hydrolyse acide de A permet d'isoler 89 pur.

Solvant: mésitylène

La réaction est terminée après une heure de reflux (E 165° C) on obtient le même mélange 88 + 89, mais accompagné d'environ 10 % d'aminobenzoate de méthyle 90.

Les deux aromatiques 89 et 90 sont séparés par chromatographie sur plaque de silice, éluant éther/hexane: 1/3.

N,N diéthylamino-2 diméthyl-3,4 benzoate de méthyle 89

Analyse: $C_{14}H_{21}NO_2$ M = 235,31

Calc. %:	C	71,45		H	9,00	N	5,95
Tr.	:	71,46			9,10		6,02

Caractéristiques physiques 89

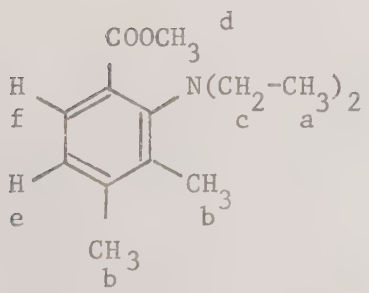
Liquide $E_{0,1}$ 86° C

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C(=O)-OMe}$ 1730 cm^{-1}

$\nu_{C=C}$ 1590 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha}	1 ppm (t)	6H	
δ_{Hb}	2,25 ppm (2s)	6H	
δ_{Hc}	3,05 ppm (q)	4H	
δ_{Hd}	3,8 ppm (s)	3H	
δ_{He}	6,85 ppm (d)	1H	
δ_{Hf}	7,25 ppm (d)	1H	J_{ef} 8 Hz couplage ortho

N,N diéthylamino-1 diméthyl-2,3 carbométhoxy-6 cyclohexène 88

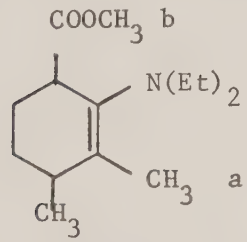
Caractéristiques physiques

Liquide $E_{0,3}$ 60-65° C

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C=O}$ 1725 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 1,7 ppm (s) 3H

δ_{Hb} 3,6 ppm (s) 3H

N éthylamino-2 diméthyl-3,4 benzoate de méthyle 90

Caractéristiques physiques

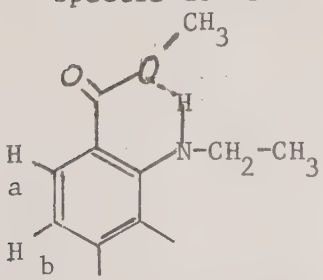
Solide blanc F_{hexane} 50° C, fluorescent

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C=O}$ chélaté 1690 cm^{-1}

ν_{N-H} 3330 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 7,6 ppm (d) J_{ab} 8 Hz

δ_{Hb} 6,6 ppm (d)

Hydrolyse du N,N diéthylamino-1 diméthyl-2,3 carbométhoxy-6 cyclohexène 88

3 g du mélange A (50 %: 88, 50% : 89) sont portés 6 heures à reflux dans 30 ml d'acide sulfurique N. On extrait à l'éther.

La phase éthérée et la phase aqueuse sont traitées séparément.

Phase éthérée:

On obtient après évaporation de l'éther et distillation 1 g de diméthyl-2,3 cyclohexanone 91 (mélange trans-cis: 84-16) E_{14} 70° C Rendement à partir de 88: 75 % (Spectre infra-rouge $\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1}). La composition du mélange d'isomères est établie par chromatographie gazeuse (carbowax 15 %, four 105° C, injecteur 180° C, détecteur 180°C) par comparaison avec la diméthyl-2,3 cyclohexanone préparée selon (15).

Il n'y a pas de dépression du point de fusion du mélange de la semi carbazone trans préparée à partir de 91 (F 202° C) avec la semi carbazone de la diméthyl-2,3 cyclohexanone trans authentique (F 202° C).

Phase aqueuse:

Après neutralisation à la soude N, on extrait à l'éther. Après évaporation de l'éther, on récupère 1,2 g de 89 souillé de traces de 90 (Rdt à partir de A: 80 %).

Synthèse authentique de la diméthyl-2,3 cyclohexanone selon(15)

Diméthyl-2,3 cyclohexanol :

4 g de xylénol dilués dans 5 ml de méthanol sont hydrogénés 10 heures en présence de 1,5 g de Nickel Raney sous 90 atm, à 150° C. On obtient 4 g de diméthyl-2,3 cyclohexanol brut.

Diméthyl-2,3 cyclohexanone:

On additionne goutte à goutte à une solution de 3,5 g de diméthyl cyclohexanol dans 12 ml d'acétone , une solution d'anhydride chromique (2,8 g), d'acide sulfurique (2,3 ml) dans l'eau (complément à 10 ml) puis on agite deux heures. Après addition de 10 ml d'eau et distillation, on obtient 2,5 g de diméthyl-2,3 cyclohexanone E_{12} 62-65° C, mélange cis/trans: 25/75, Rdt 70%.

Semi carbazone de la diméthyl-2,3 cyclohexanone trans:

On mélange 400 mg de diméthyl-2,3 cyclohexanone (mélange cis trans), 1 g de chlorhydrate de semi carbazide et 1,4 g d'acétate de sodium dans 10 ml d'eau. Après deux recristallisations fractionnées

dans l'éthanol des cristaux ainsi obtenus, on cristallise la semi carbazone trans pure (F 202° C)

Hydrogénation catalytique du N,N diéthylamino-5 méthyl-6 octatriènoate-2,4,6 de méthyle en 92 et 93.

4 g de 81 dilués par 30 ml de THF sec, sont hydrogénés à 50° C sous 100 atm en présence de 400 mg de palladium 10 % sur charbon, pendant 24 heures. Le THF est évaporé et l'huile obtenue est agitée dans 20 ml d'acide sulfurique 5 %. Cette solution est extraite à l'éther. La phase éthérée contient 700 mg de méthyl-6 octanoate de méthyle 93 (Rdt 25 %) qui est purifié par chromatographie sur plaque de silice (éluant éther/hexane: 1/5).
La phase aqueuse est neutralisée par de la soude 5%. Après extraction à l'éther et évaporation de l'éther, on obtient 1,5 g de N,N diéthylamino-5 méthyl-6 octanoate de méthyle 92 (Rdt 38 %)

Méthyl -6 octanoate de méthyle 93: Caractéristiques physiques

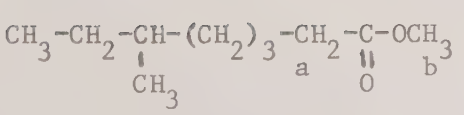
L'ester 93 est un liquide incolore, d'odeur très agréable.
E_{12} 94° C

- Spectre de masse: $M^+ = 172$

- Spectre infra-rouge (pur)

$\nu_{C=O}$ 1740 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha} 2,25 ppm (t) 2H

δ_{Hb} 3,6 ppm (s) 3H

N,N diéthylamino-5 méthyl-6 octanoate de méthyle 92:

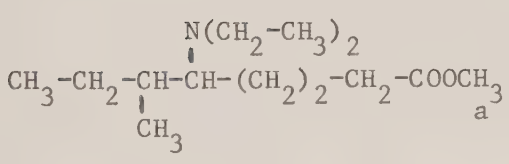
Caractéristiques physiques:

Liquide incolore $E_{0,3}$ 86° C

- Spectre infra-rouge (pur)

ν_{C-O} (C=O) 1740 cm^{-1}

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{Ha}	3,6 ppm	(s)	3H
	2,1 à 2,8 ppm	(m)	7H
	0,8 à 2 ppm	(m)	19H

Synthèse de l'amide méthyl-6 octanoïque 94 à partir de l'ester 93

500 mg de 93 sont agités 1 heure à reflux dans 3 ml d'une solution de potasse à 10 %. Après addition de 5 ml d'eau, on acidifie jusqu'à pH 1 par une solution d'acide sulfurique à 10 %, et on extrait à l'éther. On obtient par évaporation de l'éther 200 mg d'acide méthyl-6 octanoïque qui est porté 1 heure à reflux en présence de 200 mg de chlorure de thionyle. Le chlorure de thionyle est évaporé sous vide puis on ajoute trois gouttes d'ammoniaque (d: 0,9). L'amide précipité est essoré et recristallisé deux fois dans l'hexane, 94: F_{hexane} 91° C. Il n'y a pas de dépression du point de fusion du mélange 94 avec l'amide authentique préparé selon (16) et dont nous rappelons la synthèse. Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont superposables.

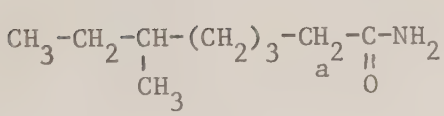
Analyse: $C_9H_{19}NO$ M = 157,25

Calc. %:	C	68,74	H	12,18	N 8,91
Tr. :		69,44		11,86	9,08

Caractéristiques physiques

- Spectre de masse: $M^+ = 157$

- Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{Ha} 2,1 ppm (t) 2H

Synthèse de l'amide méthyl-6 octanoïque anthentique selon (16)

Butyl sec-2 chloro-3 tétrahydropyranne

12,6 g (0,15 M) de dihydropyranne dans 36 ml d'éther sec sont chlorés à 0° C. La solution obtenue est condensée sur 0,15 M de magnésien de bromure de butyle secondaire dans 30 ml d'éther sec. On hydrolyse par une solution saturée de NH_4Cl à 0°C et on agite dans 15 ml d'HCl concentré. Après extraction et distillation on obtient 8 g de butyl sec-2 chloro-3 tétrahydropyranne.

E_{14} 80-90° C

Méthyl-6 octène-4 ol-1

On additionne goutte à goutte 7 g de butyl sec-2 chloro-3 tétrahydropyranne sur 2 g de sodium en suspension dans 20 ml d'éther; on agite 2 heures et on hydrolyse dans 1'eau glacée. On recueille par distillation 3 g de méthyl-6 octène-4 ol-1:

E_{12} 94-97° C

Méthyl-6 octanol-1

3 g d'alcool éthylénique sont hydrogénés en présence de 200 mg de nickel Raney mouillé d'éthanol.

Acide méthyl-6 octanoïque

3 g de méthyl-6 octanol sont dispersés dans une solution de 6 g d'H_2SO_4 et 40 ml d'eau, on additionne 4,5 g de $KMnO_4$ en poudre à une

température inférieure à 25° C. Le dioxyde de manganèse est dissout par du bisulfite de sodium en poudre et l'on extrait à l'éther. La phase éthérée est traitée par de la soude à 20 %. On régénère l'acide par neutralisation de la phase aqueuse à l'acide sulfurique 30 %. Après extraction, on obtient 1,8 g d'acide méthyl-6 octanoïque.

Amide méthyl-6 octanoïque

1,5 g d'acide sont portés à reflux dans 2 g de $SOCl_2$, une heure. $SOCl_2$ en excès est évaporé, on additionne 2 ml d'NH_4OH (d: 0,9). L'amide précipite.

- BIBLIOGRAPHIE CHAPITRE III -

1 - a) V. Bazant - Chemistry of organosilicon compounds - Academic Press 1 p. 24 (1965)
b) H. Bock, H. Alt - Chem. Ber. Dtsch. Ges - (1970) 103, n°6, 1784.

2 - a) Eaborn, Thomson, D.R.M. Walton - J. Chem. Soc. (1967) 1364.
b) Eaborn, Easmond, Walton - J. Chem. Soc. (1971) 127.
c) Schmidt, J.F. Arens - Rec. Trav. Chim. Pays Bas (1967) 86, 1138.

3 - Voir référence 1a, p. 216

4 - J. Besseyre - Thèse de 3ème Cycle Paris 1973.

5 - J. Ficini, J. Besseyre, J. d'Angelo, C. Barbara - C.R. Acad. Sc. 27 (1970) 468.

6 - C. Barbara - Thèse de Doctorat ès Sciences - Paris 1972 p. 19

7 - a) J. Ficini, J.P. Genêt - Tetrahedron Letters (1971) 19, 1565.
b) J.P. Genêt - Thèse de Doctorat ès Sciences - Paris 1972.

8 - Voir référence 7b, p. 9

9 - R. Buyle, H.G. Viehe - Tetrahedron Letters (1968) 24, 3987.

10 - Fuks, H.G. Viehe - Ber. Dtsch. Chem. Ges (1970) 103, n°2, 564.

11 - A. Krief - Thèse de Doctorat ès Sciences - Paris 1970.

12 - E.H. Farmer, T.N. Mehta - J. Chem. Soc. (1931), 1904.

13 - a) S. Danishefsky, R. Cunningham - J. Org. Chem. (1965) 30, 3676.
b) G.A. Berchtold, J.Ciabattoni., Tunik - J. Org. Chem. (1965) 30 3679.

14 - a) J.E. Brenner - J. Org. Chem. (1961) 26, 22.
b) M.E. Kuehne, J.A. Nelson - J. Org. Chem. (1970) 161.

15 - Coker, Mc Murry, Simmons - J. Chem. Soc. (1965) 3024.

16 - L. Crombie, S.H. Harper - J. Chem. Soc. (1950) 2685

ACADÉMIE DE PARIS

UNIVERSITÉ DE PARIS VI

4, Place Jussieu - 75230 PARIS-CEDEX 05

SERVICE DE LA SCOLARITE

Bureau des Enseignements du 3e cycle

TÉLÉPHONE : 336-25-25 - 325-12-21

PERMIS D'IMPRIMER

DOCTORAT : D'ETAT

THESE DE : ES SCIENCES PHYSIQUES

NOM : Mme LEVY épouse DUREAULT

Prénoms : Annie

née le 30 Juin 1941 à PARIS Dépt : Seine

1ère THESE : Etude de l'action des organolithiens et des organomagnésiens sur les énamines polychlorées.

Synthèse et réactivité d'ynamines fonctionnelles.

2e THESE (Propositions faites par l'Université) :

Président: Mr. LEVISALLES
FICINI
BASSELIER
NORMANT

ACADEMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ PARIS VI

Vu et Approuvé

PARIS, le 26 Juin 1973.

Le Président

de l'Université de PARIS VI